

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg

Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

**ÜBER DEN EINFLUSS VON
17 α -HYDROXY-19-NORPROGESTERON-
CAPRONAT UND
17 α -HYDROXY-PROGESTERON-17-CAPRONAT
AUF DIE GONADOTROPINAUSSCHIEDUNG
VON FRAUEN IN DER POSTMENOPAUSE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ulrich Seeschaaf
aus Weimar

Marburg 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg

Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

**ÜBER DEN EINFLUSS VON
17 α -HYDROXY-19-NORPROGESTERON-
CAPRONAT UND
17 α -HYDROXY-PROGESTERON-17-CAPRONAT
AUF DIE GONADOTROPINAUSSCHIEDUNG
VON FRAUEN IN DER POSTMENOPAUSE**



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ulrich Seeschaaf
aus Weimar

Marburg 1972



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 28. Juli 1972

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. Oepen

Referent: Prof. Dr. Daume

Correferent: Prof. Dr. Buchholz

1. Einführung und Begründung

2. Zusammenfassung

2.1. Thema der Untersuchung	2
2.2. Forschungsziele, Forschungsfrage und Hypothese	3
2.3. Methodische Vorgehensweise	4
2.4. Ergebnisse	5
2.5. Diskussion	6
2.6. Zusammenfassung	7
2.7. Literaturverzeichnis	8
2.8. Anhang	9
2.9. Bibliographie	10
2.10. Literaturverzeichnis	11
2.11. Anhang	12
2.12. Bibliographie	13
2.13. Anhang	14
2.14. Bibliographie	15
2.15. Anhang	16
2.16. Bibliographie	17
2.17. Anhang	18
2.18. Bibliographie	19
2.19. Anhang	20
2.20. Bibliographie	21
2.21. Anhang	22
2.22. Bibliographie	23
2.23. Anhang	24
2.24. Bibliographie	25
2.25. Anhang	26
2.26. Bibliographie	27
2.27. Anhang	28
2.28. Bibliographie	29
2.29. Anhang	30
2.30. Bibliographie	31
2.31. Anhang	32
2.32. Bibliographie	33
2.33. Anhang	34
2.34. Bibliographie	35
2.35. Anhang	36
2.36. Bibliographie	37
2.37. Anhang	38
2.38. Bibliographie	39
2.39. Anhang	40
2.40. Bibliographie	41
2.41. Anhang	42
2.42. Bibliographie	43
2.43. Anhang	44
2.44. Bibliographie	45
2.45. Anhang	46
2.46. Bibliographie	47
2.47. Anhang	48
2.48. Bibliographie	49
2.49. Anhang	50
2.50. Bibliographie	51
2.51. Anhang	52
2.52. Bibliographie	53
2.53. Anhang	54
2.54. Bibliographie	55
2.55. Anhang	56
2.56. Bibliographie	57
2.57. Anhang	58
2.58. Bibliographie	59
2.59. Anhang	60
2.60. Bibliographie	61
2.61. Anhang	62
2.62. Bibliographie	63
2.63. Anhang	64
2.64. Bibliographie	65
2.65. Anhang	66
2.66. Bibliographie	67
2.67. Anhang	68
2.68. Bibliographie	69
2.69. Anhang	70
2.70. Bibliographie	71
2.71. Anhang	72
2.72. Bibliographie	73
2.73. Anhang	74
2.74. Bibliographie	75
2.75. Anhang	76
2.76. Bibliographie	77
2.77. Anhang	78
2.78. Bibliographie	79
2.79. Anhang	80
2.80. Bibliographie	81
2.81. Anhang	82
2.82. Bibliographie	83
2.83. Anhang	84
2.84. Bibliographie	85
2.85. Anhang	86
2.86. Bibliographie	87
2.87. Anhang	88
2.88. Bibliographie	89
2.89. Anhang	90
2.90. Bibliographie	91
2.91. Anhang	92
2.92. Bibliographie	93
2.93. Anhang	94
2.94. Bibliographie	95
2.95. Anhang	96
2.96. Bibliographie	97
2.97. Anhang	98
2.98. Bibliographie	99
2.99. Anhang	100

Meinen Eltern

gewidmet

3. Zusammenfassung

3.1. Zusammenfassung	32
3.2. Zusammenfassung	33
3.3. Zusammenfassung	34
3.4. Zusammenfassung	35
3.5. Zusammenfassung	36
3.6. Zusammenfassung	37
3.7. Zusammenfassung	38
3.8. Zusammenfassung	39
3.9. Zusammenfassung	40
3.10. Zusammenfassung	41
3.11. Zusammenfassung	42
3.12. Zusammenfassung	43
3.13. Zusammenfassung	44
3.14. Zusammenfassung	45
3.15. Zusammenfassung	46
3.16. Zusammenfassung	47
3.17. Zusammenfassung	48
3.18. Zusammenfassung	49
3.19. Zusammenfassung	50
3.20. Zusammenfassung	51
3.21. Zusammenfassung	52
3.22. Zusammenfassung	53
3.23. Zusammenfassung	54
3.24. Zusammenfassung	55
3.25. Zusammenfassung	56
3.26. Zusammenfassung	57
3.27. Zusammenfassung	58
3.28. Zusammenfassung	59
3.29. Zusammenfassung	60
3.30. Zusammenfassung	61
3.31. Zusammenfassung	62
3.32. Zusammenfassung	63
3.33. Zusammenfassung	64
3.34. Zusammenfassung	65
3.35. Zusammenfassung	66
3.36. Zusammenfassung	67
3.37. Zusammenfassung	68
3.38. Zusammenfassung	69
3.39. Zusammenfassung	70
3.40. Zusammenfassung	71
3.41. Zusammenfassung	72
3.42. Zusammenfassung	73
3.43. Zusammenfassung	74
3.44. Zusammenfassung	75
3.45. Zusammenfassung	76
3.46. Zusammenfassung	77
3.47. Zusammenfassung	78
3.48. Zusammenfassung	79
3.49. Zusammenfassung	80
3.50. Zusammenfassung	81
3.51. Zusammenfassung	82
3.52. Zusammenfassung	83
3.53. Zusammenfassung	84
3.54. Zusammenfassung	85
3.55. Zusammenfassung	86
3.56. Zusammenfassung	87
3.57. Zusammenfassung	88
3.58. Zusammenfassung	89
3.59. Zusammenfassung	90
3.60. Zusammenfassung	91
3.61. Zusammenfassung	92
3.62. Zusammenfassung	93
3.63. Zusammenfassung	94
3.64. Zusammenfassung	95
3.65. Zusammenfassung	96
3.66. Zusammenfassung	97
3.67. Zusammenfassung	98
3.68. Zusammenfassung	99
3.69. Zusammenfassung	100

4. Zusammenfassung

4.1. Zusammenfassung	101
4.2. Zusammenfassung	102
4.3. Zusammenfassung	103
4.4. Zusammenfassung	104
4.5. Zusammenfassung	105
4.6. Zusammenfassung	106
4.7. Zusammenfassung	107
4.8. Zusammenfassung	108
4.9. Zusammenfassung	109
4.10. Zusammenfassung	110
4.11. Zusammenfassung	111
4.12. Zusammenfassung	112
4.13. Zusammenfassung	113
4.14. Zusammenfassung	114
4.15. Zusammenfassung	115
4.16. Zusammenfassung	116
4.17. Zusammenfassung	117
4.18. Zusammenfassung	118
4.19. Zusammenfassung	119
4.20. Zusammenfassung	120
4.21. Zusammenfassung	121
4.22. Zusammenfassung	122
4.23. Zusammenfassung	123
4.24. Zusammenfassung	124
4.25. Zusammenfassung	125
4.26. Zusammenfassung	126
4.27. Zusammenfassung	127
4.28. Zusammenfassung	128
4.29. Zusammenfassung	129
4.30. Zusammenfassung	130
4.31. Zusammenfassung	131
4.32. Zusammenfassung	132
4.33. Zusammenfassung	133
4.34. Zusammenfassung	134
4.35. Zusammenfassung	135
4.36. Zusammenfassung	136
4.37. Zusammenfassung	137
4.38. Zusammenfassung	138
4.39. Zusammenfassung	139
4.40. Zusammenfassung	140
4.41. Zusammenfassung	141
4.42. Zusammenfassung	142
4.43. Zusammenfassung	143
4.44. Zusammenfassung	144
4.45. Zusammenfassung	145
4.46. Zusammenfassung	146
4.47. Zusammenfassung	147
4.48. Zusammenfassung	148
4.49. Zusammenfassung	149
4.50. Zusammenfassung	150
4.51. Zusammenfassung	151
4.52. Zusammenfassung	152
4.53. Zusammenfassung	153
4.54. Zusammenfassung	154
4.55. Zusammenfassung	155
4.56. Zusammenfassung	156
4.57. Zusammenfassung	157
4.58. Zusammenfassung	158
4.59. Zusammenfassung	159
4.60. Zusammenfassung	160
4.61. Zusammenfassung	161
4.62. Zusammenfassung	162
4.63. Zusammenfassung	163
4.64. Zusammenfassung	164
4.65. Zusammenfassung	165
4.66. Zusammenfassung	166
4.67. Zusammenfassung	167
4.68. Zusammenfassung	168
4.69. Zusammenfassung	169
4.70. Zusammenfassung	170
4.71. Zusammenfassung	171
4.72. Zusammenfassung	172
4.73. Zusammenfassung	173
4.74. Zusammenfassung	174
4.75. Zusammenfassung	175
4.76. Zusammenfassung	176
4.77. Zusammenfassung	177
4.78. Zusammenfassung	178
4.79. Zusammenfassung	179
4.80. Zusammenfassung	180
4.81. Zusammenfassung	181
4.82. Zusammenfassung	182
4.83. Zusammenfassung	183
4.84. Zusammenfassung	184
4.85. Zusammenfassung	185
4.86. Zusammenfassung	186
4.87. Zusammenfassung	187
4.88. Zusammenfassung	188
4.89. Zusammenfassung	189
4.90. Zusammenfassung	190
4.91. Zusammenfassung	191
4.92. Zusammenfassung	192
4.93. Zusammenfassung	193
4.94. Zusammenfassung	194
4.95. Zusammenfassung	195
4.96. Zusammenfassung	196
4.97. Zusammenfassung	197
4.98. Zusammenfassung	198
4.99. Zusammenfassung	199
4.100. Zusammenfassung	200

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Gonadotropine	4
2.1. Chemie der Gonadotropine	4
2.2. Transport, Stoffwechsel und Ausscheidung der Gonadotropine	5
2.3. Steuerung, Produktion und Sekretion der Gonadotropine	6
2.3.1. Im Zyklus	6
2.3.2. Verhalten der Gonadotropine in Klimakterium und Postmenopause	8
2.3.3. Beeinflussung der Gonadotropin- ausscheidung durch exogen zuge- führte Sexualsteroider	9
3. Gestagene	10
3.1. Chemie der Gestagene	10
3.2. Zentrale Wirkung der Gestagene allgemein	11
3.3. Der Einfluß der Gestagene auf die gonado- trope Hypophysenvorderlappen-Funktion und den ovulatorischen Zyklus	13
4. Eigene Untersuchungen	23
4.1. Aufgabenstellung	23
4.2. Material und Methodik	23
4.2.1. Extraktionsverfahren der Gonado- tropine aus Urin nach JOHNSON, 1958	25
4.2.2. Der biologische Test	28
4.2.3. Anordnung der Tierversuche	28
4.3. Rechnerische Auswertung der Ergebnisse	30
4.4. Dokumentation und Programm für die rech- nerische Auswertung durch den Computer	36
4.4.1. Erstellung des Lochstreifens	38
4.5. Ergebnisse	41

5. Diskussion der Ergebnisse	42
6. Zusammenfassung	47
7. Tabellarischer Teil	48
8. Literaturverzeichnis	59
9. Lebenslauf	76
10. Akademische Lehrer	77

1. Einleitung und Problemstellung

Nach Entdeckung des Progesterons war es lange Zeit nicht möglich, eine orale Therapie mit diesem Gestagen durchzuführen, da oral verabreichtes Progesteron in der Leber rasch inaktiviert wird. Mit Entwicklung von speziellen, oral wirksamen Gestagenen wurde die Anwendung dieser Stoffgruppen erheblich erweitert, und damit ist letztlich die Methode der oralen, hormonalen Kontrazeption ermöglicht worden.

Die kontrazeptive Wirkung von Gestagenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen beruht wesentlich auf einer Ovulationshemmung, die durch eine zentrale Bremsung der Gonadotropinbildung und -sekretion zustande kommt. Da aber Nebenwirkungen dieser Medikation dem Östrogenanteil in den Kombinationspräparaten zugeschrieben werden, hat man versucht, reine Gestagenpräparate einzusetzen.

So wurde z. B. das 1960 in den USA zur Therapie von drohenden Aborten und Endometriose verwendete Medroxy-progesteron-acetat in Form einer einmaligen Depotgabe von 150 mg zur hormonalen Kontrazeption eingesetzt. Medroxy-progesteron-acetat wirkt in dieser Dosis antigonadotrop (MAZZA et al., 1964, SUCHOWSKY et BALDRATTI, 1964). Nach STAEMMLER, 1969, wird die Ovulation für drei bis sechs Monate unterdrückt. Es kommt zunächst zu Blutungsstörungen mit einer hohen Amenorrhoeate, bei wiederholter Injektion wird lang dauernde Amenorrhoe beobachtet. Der erste ovulatorische Zyklus tritt mitunter erst nach etwa einem Jahr wieder auf. Für die Anwendung dieser Form der Kontrazeption ist die Kenntnis der jeweils erforderlichen Gestagen-Dosis wichtig, durch die die gonadotrope Funktion der Hypophyse sicher unterdrückt wird, bzw. die den Mittzykluspipfel nicht entstehen läßt.

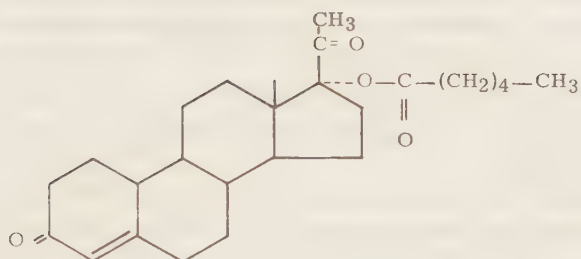
MARTINEZ-MANANTOU, 1968, hat eine niedrig dosierte Dauergestagenmedikation zur hormonalen Kontrazeption beschrieben (Minipille), deren Wirkungsmechanismus nicht auf einer Ovulationshemmung, sondern auf peripheren Effekten des Gestagens beruht (HALLER, 1971).

Bei diesem Prinzip der hormonalen Kontrazeption soll die Dosierung des Gestagens so gewählt werden, daß einerseits die Hypophysenfunktion weitgehend unbeeinflusst, und damit die Rate der Zyklusstörungen niedrig bleibt, andererseits muß die Dosis aber periphere Effekte entfalten können. Diese peripheren Effekte verändern die Cervixfaktoren in der Weise, daß die Beschaffenheit des Cervixsekretes Spermien schwerer oder nicht penetrieren läßt. Außerdem werden Einflüsse auf die beim Menschen erst in neuerer Zeit untersucht, aber noch nicht genau bekannte, "Kapazitisierung" für möglich gehalten sowie Veränderungen am Endometrium, die die Nidation beeinträchtigen und Einflüsse auf die Tubenmotilität diskutiert.

Wenn ein Gestagenpräparat über seinen antigonadotropen Effekt kontrazeptiv wirken soll, ist die Kenntnis der Dosisabhängigkeit dieses Effektes erforderlich. Zur Austestung der antigonadotropen Wirksamkeit eines Gestagens sind Frauen in der Postmenopause besonders geeignet. Bei diesen ist durch geringere Steroidproduktion der Ovarien die Gonadotropinsekretion weit weniger gehemmt als bei Frauen in der Geschlechtsreife, und je höher die Gonadotropinsekretion ist, desto leichter kann durch Steroidhormonzufuhr eine Hemmung erreicht werden (BUCHHOLZ, 1969 b).

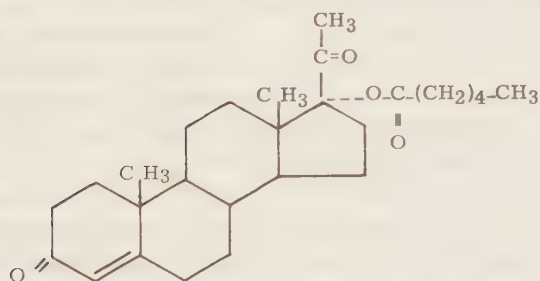
In vorliegender Arbeit sind zwei Probleme behandelt:

1. Die Bestimmung der antigonadotropen Wirkung von 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron-capronat (abgekürzt 17-HNPC) jeweils in 2 ml Rizinusöl-Benzylbenzoat im Verhältnis 4 : 6



u n d

2. von 17 α -Hydroxy-progesteron-17-capronat (abgekürzt 17-HPC) in Dosen bis zu 1.000 mg einmalig im. injiziert.



Es wird versucht, das 1957 von BORTH und DICZFALUSY beschriebene, aber sehr aufwendige Rechenverfahren für die Berechnung von Gonadotropintestierungen so umzuarbeiten, daß durch computergerechte Dokumentation der Testanordnung und der Maus-Uterusgewichte über Lochstreifen oder Fern-

schreiber die Berechnung und statistische Auswertung der Ergebnisse durch einen Computer erfolgen kann.

Bisher war ein Zeitaufwand von mehr als zwei Stunden erforderlich, um für jeden Test das Ergebnis zu ermitteln und es durch Berechnung der Gültigkeitskriterien und Vertrauensgrenzen statistisch zu sichern.

2. Gonadotropine

2.1. Chemie der Gonadotropine

Der Hypophysenvorderlappen produziert in drei verschiedenen Zellarten, die sich morphologisch und in der histologischen Anfärbung unterscheiden, die hypophysären Gonadotropine FSH (follikelstimulierendes Hormon), LH (luteinisierendes Hormon) und LTH (luteotropes Hormon).

Bisher ist es nicht gelungen, diese drei Gonadotropine chemisch rein zu isolieren. Hochgereinigtes FSH enthält immer noch geringe LH-Aktivität und umgekehrt.

BUTT et al., 1962, EVENS et al., 1935, und RIGAS et al., 1958, sind der Meinung, daß FSH und LH die wirksame prosthetische Gruppe eines Trägermoleküls sind, das je nach Anteil von FSH oder LH mehr follikelstimulierende oder luteinisierende Wirkung besitzt.

Andere Autoren nehmen zwei verschiedene Hormone an.

Sicher ist, daß die Gonadotropine zu den Glykoproteiden gehören. Der quantitative Anteil an Kohlenhydraten ist umstritten. Als Bestandteile werden aber übereinstimmend beschrieben:

die Hexosen: Galaktose und Mannose

die Pentose: Fucose

die Polyoxyaminosäure: Sialinsäure

die Aminozucker: Glukosamin und Galaktosamin

(GROESCHEL und LI, 1965, BETTENDORF et al., 1961, BETTENDORF, 1962)

BETTENDORF, 1962, fand für die hypophysären Gonadotropine einen Kohlenhydratanteil von ca. 15 % und ein Molekulargewicht von 50.000.

2.2. Transport, Stoffwechsel und Ausscheidung der Gonadotropine

Im Blut werden die Gonadotropine wahrscheinlich an Albumine gekoppelt transportiert (APOSTOLAKIS und LORAINÉ, 1963, McARTHUR, 1963).

BORTH fand 1963, daß Albumine und Globuline als Träger-eiweiß dienen. Bisher ist es noch nicht möglich, die gonadotrope Aktivität einer ganz bestimmten Eiweißfraktion des Blutes zuzuordnen.

Der Abbau der Gonadotropine erfolgt vermutlich im Retikulo-Endothelialen System (RES) (ZONDEK und SULMAN, 1945), was v. EICKSTEDT und HASSELBLATT, 1957, im Tierversuch durch Blockierung der RES-Zellfermente beweisen konnten. Dabei fanden sie einen erhöhten Gonadotropinspiegel im Blut und eine vermehrte Ausscheidung im Urin.

Die Beteiligung der Leber am Abbau der Gonadotropine ist gering. VIELHAUER und DÖLLE, 1962, verglichen die Gonadotropinspiegel im Urin und im Serum von klinisch unauffälligen Frauen nach der Menopause mit Patientinnen gleicher Altersgruppe, die an idiopathischer Leberzirrhose litten. Es ließ sich keine Differenz der Gonadotropinwerte nachweisen.

APOSTOLAKIS und LORAINÉ, 1960, haben im Urin die Ausscheidung von Gonadotropinen untersucht. Sie fanden bei Frauen in der Postmenopause eine durchschnittliche Gonadotropinkonzentration im Serum von 32 HMG Einheiten/100 ml und dabei eine renale Clearance von 0,17 ml/min.

(95 % Vertrauensbereich 0,07 - 0,34 ml/min.). Die mittlere urinärs Ausscheidung der endogenen hypophysären Gonadotropine betrug 76 HMG Einheiten/24 Stunden. Bei einer Plasamenge von 3 l wurden also weniger als 10 % der im Plasma vorhandenen Gonadotropine ausgeschieden.

APOSTOLAKIS, 1962, injizierte hypogonadotropen Patientinnen 3 bis 14 Tage lang täglich menschliche hypophysäre Gonadotropine intramuskulär. Er fand 5 bis 25 % dieser verabreichten Hormone im Urin wieder. Die renale Clearance schwankte bei dieser Untersuchung zwischen 0,4 bis 1,7 ml/min. Die Nierenclearance für exogen zugeführte Gonadotropine ist also höher als die der endogenen. Dem gegenüber fanden JOHNSON und HAMBURGER, 1959, daß im Urin 6 % der hypophysären Gonadotropine ausgeschieden werden.

Wenn man unterstellt, daß die Ausscheidung der Gonadotropine im Urin bei ein und derselben Patientin annähernd konstanten Faktoren unterliegt, so kann man von der Gonadotropinausscheidung im Urin auf die hypophysäre Sekretion zurückschließen. Eventuelle Tagesrhythmen der Ausscheidung erlangen keine Bedeutung, wenn die Bestimmung aus 24 Stunden-Sammelurinen erfolgt.

2.3. Steuerung, Produktion und Sekretion der Gonadotropine

2.3.1. Im Zyklus

Schon ASCHNER, 1912, und ASCHHEIM und ZONDEK, 1927, erkannten die Abhängigkeit der Keimdrüsen von dem Hypophysenvorderlappen (HVL). Über die regulierenden Mechanismen des Funktionskreises Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Ovarium sind seit dem Postulat eines übergeordneten Sexualzentrums im Zwischenhirn durch HOHLWEG und JUNKMANN, 1932, viele Untersuchungen am Menschen, vorwiegend aber experimentell, durchgeführt worden. (Übersicht bei BETTENDORF, 1965, BLOBEL, 1969, BUCHHOLZ, 1969 a, 1969 b, HOHLWEG und DAUME, 1959, SZENTAGOTHAÏ et al., 1962)

Im Zwischenhirn werden Releasing-Faktoren (RF) gebildet und über das Portalgefäßsystem in den Hypophysenvorderlappen (HVL) abgegeben. Diese stimulieren dort die Bildung und Ausschüttung von FSH und LH und setzen so den Zyklusablauf in Gang. In der ersten Phase des Zyklus findet sich eine hohe FSH-Konzentration und eine geringe LH-Konzentration im Plasma

(SWERDLOFF und ODELL, 1968, FAIMAN et al., 1967, MIDGLEY et al., 1968).

FSH und LH lassen den Follikel reifen. Es ist dabei ein Zusammenwirken beider Gonadotropine notwendig, da FSH allein nur eine Weiterentwicklung des Follikels, nicht jedoch die Biosynthese der Östrogene und die Ovulation, zu bewirken vermag (ESHKOL und LUNENFELD, 1967, ELY, 1968).

Während der Reifung des Follikels werden zunächst Östrogene, später auch Progesteron, gebildet. Von einer gewissen Konzentration beider Steroide ab hemmen sie die FSH- und LH-Produktion im Hypophysenvorderlappen: "Negativer äußerer feed-back-Mechanismus". Diese hemmende Wirkung entfalten die Steroidhormone via Zwischenhirn (ZH) über die im "hypophysiotropen Areal" (HALÁSZ, PUPP und UHLARIK, 1962, MARTINI, FRASCHINI und MOTTA, 1968) des ZH gelegenen Rezeptoren und die Releasing-Faktoren für FSH und LH (FSH-RF, LH-RF), die die Biosynthese und Ausschüttung von FSH und LH kontrollieren. DÜCKE und DÖRNER, 1965, konnten für Östrogene eine Direktwirkung am HVL (zit. nach DAUME, 1971) nachweisen.

Östrogene und Progesteron können in kleinen Dosen auch die Freigabe von FSH- und LH-RF und damit von FSH und LH stimulieren ("Positiver feed-back-Mechanismus"), (MOTTA, 1968, YOSHINAGA, 1969, NOCKE und LEYENDECKER, 1970).

BURGER et al., 1968, fanden, daß der LH-Anstieg in der Zyklusmitte entweder am gleichen Tag des Östrogenmaximums auftrat, oder ein bis zwei Tage danach. Einen weiteren Hinweis lieferten KUPPERMANN et al., 1958, die durch einmalige iv.-Injektion von Östrogenen Ovulationen bei Frauen auslösen konnten.

Für Progesteron wird ein positiver feed-back-Mechanismus - insbesondere für das 20α -Hydroxy-progesteron - vermutet, das präovulatorisch vermehrt ausgeschüttet wird (HILLIARD et al., 1967, BUCHHOLZ et al., 1954, RUNNEBAUM et al., 1967). BUCHHOLZ und NOCKE, 1964, konnten nach Gabe von 200 mg Progesteron in Form von Mikrokristallen am 6. bzw. 10. Zyklustag eine reaktiv erhöhte Gonadotropinausscheidung im Urin

nachweisen. Durch positive feed-back-Mechanismen wird der LH-Gipfel und wahrscheinlich auch der FSH-Gipfel in Zyklusmitte und unter bestimmten Bedingungen die Ovulation ausgelöst. Der FSH-LH-peak in Zyklusmitte ist damit an die Follikelentwicklung und Östrogen-Progesteron-Produktion des reifenden Follikels gebunden. Außerhalb der Eisprungphase ist nie ein FSH-LH-Gipfel gefunden worden (ODELL und SWERDLOFF, 1968).

Nach der Ovulation werden im Corpus luteum steigende Mengen an Progesteron und Östrogenen gebildet, die die Synthese der RF und damit von FSH und LH hemmen ("Negativer-feed-back-Mechanismus") (MARTINI et al., 1968, RAMIREZ und SAWEYER, 1966).

Das erklärt, warum in der Lutealphase eine geringe FSH- und LH-Sekretion gefunden wurde (FAIMAN und RYAN, 1967, TAYMOR, 1968, SWERDLOFF und ODELL, 1969).

Wenn durch das Verblühen des Corpus luteum die Bildung von Progesteron abnimmt und damit der negative feed-back-Effekt des Progesteron aufgehoben wird, kann ein von MARTINI et al., 1970, postuliertes "rhythmisches Zentrum" - eine Art "biologische Uhr" - (zyklisches Sexualzentrum im vorderen Hypothalamus) die FSH-RF und LH-RF Freigabe stimulieren und einen neuen ovulatorischen Zyklus einleiten.

Diese Mechanismen können natürliche und auch synthetische Steroide, z. B. die synthetischen Gestagene, beeinflussen.

2.3.2. Verhalten der Gonadotropine in Klimakterium und Postmenopause

Das Klimakterium ist die Phase der Umstellung von der Geschlechtsreife zum Senium der Frau. Der Beginn des Klimakteriums ist charakterisiert durch eine verminderte ovarielle Leistungsfähigkeit. Die Östrogenausscheidung nimmt ab, die Gonadotropinaktivität im Harn nimmt zu. Trotz vermehrter Gonadotropinsekretion sind die Ovarien nicht mehr in der Lage, mit einer vollen Östrogenproduktion zu reagieren. Schließlich werden die Östrogene in so geringer Menge sezerniert, daß es nicht mehr zu einer Proliferation des

Endometriums kommt und damit die Blutung ausbleibt; die Postmenopause beginnt. Im hohen Alter sinken dann auch die Gonadotropine ab.

Folgende Tabelle gibt Aufschluß über die Hormonverhältnisse im Klimakterium (KAISER und DAUME, 1965):

Gonadotropin- und Östrogenausscheidung bei Frauen nach dem 41. Lebensjahr

Alter	Gonadotropine in mg HMG 2o A/24 h	Gesamtöstrogene in ug/24 h
Normal- zyklen	13 ± 7 (12)* (Maxima)	30,1 ± 6,7 (17)** (Durch- schnitte)
41 - 45	30 ± 40 (12)	22,3 ± 5,9 (10)
46 - 50	53 ± 42 (13)	20,7 ± 14,0 (31)
51 - 55	82 ± 57 (10)	12,7 ± 8,7 (10)
56 - 60		7,2 ± 2,0 (5)
61 - 65	63 ± 54 (6)	6,8 ± 2,5 (6)
66 - 75	41 ± 30 (12)	5,9 ± 1,8 (5)

* Anzahl der untersuchten Zyklen

** Fallzahl

2.3.3. Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung durch exogen zugeführte Sexualsteroid

Nicht nur die endogenen, sondern auch die exogen zugeführten Sexualsteroiden können die Steuerung der Gonadotropinproduktion und -sekretion in Geschlechtsreife, Klimakterium und Postmenopause beeinflussen.

Es werden einerseits durch Kastration vermehrt hypophysäre Gonadotropine gebildet und ausgeschieden, andererseits durch exogene Zufuhr von Sexualsteroiden die Gonadotropine vermindert.

Dabei reagiert das Sexualzentrum geschlechtsunspezifisch. S. B. die Gonadotropinproduktion und -sekretion kann sowohl durch Östrogene und Gestagene, als auch durch Androgene gehemmt werden. Diese verschiedenen Sexualsteroiden besitzen jedoch eine unterschiedliche Hemmwirkung auf den Hypophysenvorderlappen.

Auf das Gewicht dieser Steroide bezogen, hemmen Östrogene die gonadotrope FVL-Funktion am stärksten; Gestagene dagegen sind schwächer wirksam. Dabei hemmen synthetische Gestagene, die sich von den Nor-Steroiden ableiten, wiederum stärker als das körpereigene Progesteron. Auch Androgene wirken schwächer antigonadotrop als die Östrogene.

Aus diesen Steuerungsprinzipien ergibt sich die Möglichkeit, einen Organismus mit dem gleichgeschlechtlichen Hormon hormonell zu kastrieren, was insofern von Bedeutung ist, als dabei keine peripheren Effekte eines gegengeschlechtlichen Hormons, z. B. Virilisierung bei Frauen durch Androgene, hervorgerufen werden.

3. Gestagene

3.1. Chemie der Gestagene

Wie alle Sexualsteroiden, so leiten sich auch die Gestagene von dem Cyclopentanoperhydrophenanthrengerüst ab. Als Gestagene werden diejenigen Steroidhormone bezeichnet, die der Implantation und Entwicklung des Keimlings im Uterus, der Gestation, dienen.

Das wichtigste natürliche Gestagen ist das Progesteron. Es besitzt 11 C-Atome. An die C-Atome 10 und 13 sind je eine Methyl-(CH₃)-Gruppe, und an das C-Atom 17 eine CO-CH₃-Seitenkette gebunden.

Pro Zyklus werden ca. 100 - 300 mg Progesteron gebildet, die in der Leber zu Pregnanediol umgewandelt und von der Niere als Natrium-Pregnanediol-Glucuronat ausgeschieden werden.

BREUER und LISBOA, 1966, untersuchten den Stoffwechsel des in dieser Arbeit verwendeten 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron-capronats (17-HNPC) bei zwei Frauen in der Postmenopause sowie bei zwei schwangeren Patientinnen. Sie fanden neben einer geringen Menge eines 19-nor-Pregnantriol-Isomeren als Hauptmetabolit ein 19-nor-Pregnandiol-2 α -on. Aber auch 17 α -Hydroxy-progesteron ergibt sowohl in vitro (WIENER et al., 1961) als auch in vivo (AXELROD und GOLDZIEHER, 1960, VERMEULEN et al., 1961) Pregnandiol-2 α -on. Demnach besteht hinsichtlich des reduktiven Stoffwechsels kein qualitativer Unterschied zwischen 17 α -Hydroxy-progesteron und dem 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron (BREUER und LISBOA, 1966).

Eine Vielzahl von synthetischen Gestagenen sind entwickelt worden. Sie sind entweder Ester des Hydroxy-progesterons (17 α -Hydroxy-progesteron-capronat bzw. -acetat) oder Derivate des Testosterons oder Nortestosterons.

Die Vorteile dieser synthetischen Gestagene liegen darin, daß sie nach oraler Verabreichung ihre volle Wirkung entfalten und durch Veresterung mit Fettsäuren (z. B. mit Capronat) als Depot-Präparate eingesetzt werden können.

3.2. Zentrale Wirkung der Gestagene allgemein

Progesteron und seine Derivate beeinflussen verschiedene Vorgänge im ZNS.

Nach MOTTA, PIVA und MARTINI, 1970, und LISK, 1967, ZUCKER, 1968, wird durch Progesteron das Sexualverhalten verändert. Injektionen geringer Progesteronmengen in die Seitenventrikel des Gehirns eines Hamsters stimulieren nach MICHAEL und SCOTT, 1958, das Sexualverhalten.

Auch die thermogenetische Wirkung des Progesterons (DICFALUSY, 1968) scheint auf einer zentral-nervösen Beeinflussung zu beruhen. Den Temperaturanstieg, der in der zweiten Phase des Zyklus zu finden ist, kann man sowohl beim Mann (ROTCHILD et al., 1952) als auch bei der Frau durch Progesterongaben erreichen (BUXTON, 1948, ISRAEL, 1950).

Die für diesen Effekt notwendigen Dosen sind für die einzelnen Gestagene unterschiedlich. So läßt sich durch 17 α -Hydroxy-progesteron-17-capronat (17-HPC) eine Temperatursteigerung erst durch einmalige Gabe von 350 bis 500 mg erzielen (WIED et DAVIS, 1958).

Bei Ratten kann durch Progesteron und seine Derivate eine allgemeine Anästhesie herbeigeführt werden (GYERMEK, 1967, MEYERSON, 1967).

ARAI et al., 1967, KOMISARUK et al., 1967, BEYER et SAWYER, 1969, fanden, daß Progesteron und seine Derivate bei Kaninchen eine signifikante Änderung des elektrischen Potentials des Gehirns bewirken, die sie durch das EEG nachweisen konnten. Auch die Gonadotropine, die nach dem Coitus bei Kaninchen freigesetzt werden, verändern die elektrische Aktivität des Gehirns (SAWYER et KAWAKAMI, 1959).

Nach FUXE et HÜCKFELT, 1969, beeinflusst Progesteron im Gehirn den Spiegel und Turnover der Katecholamine. Durch neuere Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Progesteron leicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet und aktiv im ZNS metabolisiert wird (BIDDER, 1968, RAISINGHANI et al., 1968, SEIKI et al., 1968, 1969).

SEIKI, 1968, fand radioaktives Progesteron, das er ovariectomierten weiblichen Wistar-Ratten injiziert hatte, nach 60 Minuten in höherer Konzentration im vorderen Hypothalamus, als in den anderen Teilen des Gehirns. Daraus schloß er, daß dort spezifische Progesteron-Bindungsrezeptoren vorhanden sein müssen.

Progesteron und seine Derivate haben oft nur einen der oben angeführten Effekte. Z. B. kann 17 α -Äthinyl-19-nortestosteron einen Daueröstrus und eine Anästhesie bei Ratten herbeiführen, es ist aber nicht in der Lage, die Schwangerschaft zu erhalten (MOTTA, PIVA et al., 1970).

17 α -Hydroxy-19-norprogesteron besitzt wie 17-HPC dem gegenüber einen schwangerschaftserhaltenden Effekt.

Diesen beiden Verbindungen fehlt dagegen die vielen synthetischen Steroiden eigene androgene Nebenwirkung

(JUNKMANN, 1954, GOLDZIEHER, 1957, KAISER, 1960, MAY, 1967).

3.3. Der Einfluß der Gestagene auf die gonadotrope Hypophysenvorderlappen-Funktion und den ovulatorischen Zyklus

Wie in Kapitel 2.3. ausgeführt, beeinflussen die Gestagene Produktion und Sekretion der Gonadotropine. Für das Progesteron und seine Derivate wird in der Literatur folgendes beschrieben:

Legende zur Literaturtabelle

+	Anstieg
++	signifikanter Anstieg
±	unverändert
-	Erniedrigung
--	signifikante Erniedrigung
A	Frauen mit Amenorrhoe
s A	Frauen mit sekundärer Amenorrhoe
K	kastrierte Frauen
P	Frauen in der Postmenopause
Ö	Östrogene
17 KS	17-Ketosteroide
17 OHCS	17-Hydroxy-corticosteroide
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
NNR	Nebennierenrinde

Literaturtabelle über die Wirkung verschiedener Gestagene

Autor	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation l x	Patientinnen	Zahl der Pat.	Gonadotropine	Wirkung auf Ovulation	Entzugsblutung o.a.	Angriffsort
Kaiser, R. 1960	17 α -Hydroxy- 19-norprogesteron-capronat	25mg	im.	fertil	4			nach 11-13 Tg.	
S. O.	s. O.	50mg	im.	fertil	1			nach 14 Tg.	
Schneider, W. et al., 1968	s. O.	50mg	im.	A	28			26 Pat. 1. Mittel nach 12,7 Tg.	
S. O.	s. O.	100mg	im.	A	93			70 Pat. 1. Mittel nach 13,5 Tg.	central, 1. Mittel 19 Tg. Hyperthermie
Jürgensen, O. et al., 1969	s. O.	200mg	im. 5./6. oder 7. Zyk. Tg.	fertil	10			unterdrückt 5-14 Wochen	

Autor	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation l x	Patienten	Zahl der Gonadotropine	Wirkung auf Ovulation	Entzugsblutung o.a.	Angriffsort
Jürgensen, O. et al., 1969	s. o.	300mg	im. s. o.	fertil	1	unterdrückt 5-14 W.		
Breuer, H. B. P. Lisboa 1966	s. o.	300mg	im.	P	2	1 Fall: Ö+ NNR 17 KS+ Funktion 17 OHCS +		
s. o.	s. o.	300mg	im.	Grav.m. VIII	2	Ö-, 17 KS- 17 OHCS - s. o.		
Paulsen, C.A. 1965	17 α -Hydroxyprogesteron-17 capronat 125mg	im.	fertil	?	+			
Buchholz, R. 1959	17 α -Hydroxyprogesteron-17-capronat 125mg	im.	P	1	+			
s. o.	s. o.	250mg	im.	P	4	+		

Autor	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation 1 x	Zyklus tag	Patientinnen	Zahl der Pat.	Wirkung auf Gonadotropine	Angriffsort
Buchholz, R. et al., 1964	s. o.	125mg	im.		P oder K	5 + (3) - - (2)		central
s. o.	s. o.	250mg	im.		P oder K	5 + + (3) - - (2)		central
Keller, P.J. 1971	Progesteron in Öl-Suspension	5mg	im.		P	?		
s. o.	s. o.	50mg	im.		P	?		
Buchholz, R. et al., 1964	Progesteron	20mg	im.	10 Tg. lang	P oder K	2 +		
Keller, P.J. 1971	s. o.	50mg	im.	6.-8. oder 8.-10.	fertil	?	LH + Mittzykl. peak +	evtl. nicht unterdrückt
Büttner, W. 1940	s. o.	120mg	im.	8 Tg. lang	K	2 +		

Autor	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation	Zyklus-tag	Patientinnen	Zahl der Pat.	Wirkung auf Gonadotropine	Angriffsort
Buchholz, R. et al., 1964	Progesteron M	200mg	im.	10 Tg. lang	P oder K	3	- um 40 % 1 Fall:--	
Laron, Z. et al., 1963	17 α -Hydroxy-6 α -methylprogesteron-acetat	100mg pro Woche	im.		Gonaden-dysgenese	1	+	
s. o.	s. o.	100mg s. o.	im.		s. o.	2	-	central
s. o.	s. o.	200mg s. o.	im.		s. o.	2	-	central
Melvin, L.T. et al., 1962	17 α -Äthinyl-19-nortestosteron-acetat	2,5mg	oral	5.-25.	fertile	12 zykl.	+ bei 1 Zykl. unterdrückt	
s. o.	s. o.	5 mg	oral	5.-25.	fertile	s. o.	+ bei 9 zykl. unterdrückt	

Autor	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation	Zyklus-tag	Patienten	Zahl der Pat.	Wirkung auf Gonado-tropine	Wirkung auf Ovulation	Angriffs-ort
Melvin, L.T. 1964	S. O.	2,5mg	oral	5.-25.	fertil	6 Zykl. bei 2 Pat.	- 5 zykl. LH peak drückt	bei 2 Pat. unter- drückt	
Brown, J.B. et al., 1962	S. O.	1.) 6 mg 2.) 12 mg							
S. O.	S. O.	1.) 12 mg 2.) 6 mg	oral	5.-25.	fertil	1	+	unter- drückt	peripher
	S. O.	1.) 12 mg 2.) 6 mg	oral	5.-25.	fertil	1	1. Zykl. + 2. Zykl.	unter- drückt	peripher, evtl. Direktwirk. Ovar
Rosemberg, E. et al., 1960	S. O.	10 mg	oral		p	?	+		
S. O.	S. O.	20 mg	oral		p	?	- -		

Autor	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation	Zyklus-tag	Patientinnen	Zahl der Pat.	Wirkung auf		Angriffs-ort
							Gonado-tropine	Ovulation	
Keller, P.J. 1971	17 α -Äthinyl-19-nortestosteron	10 mg	oral	6.-24.	fertil	?	Mittzykl. peak - -		
Buchholz, R. et al., 1962	s. o.	15 mg	oral	5.-24.	fertil	7	Mittzykl. peak -	unterdrückt	central
Buchholz, R. et al., 1964	s. o.	15 mg	oral		P oder K	3	bei 2 Pat. - -		central
Brown, J.B. et al., 1962	s. o.	20 mg	oral	5.-25.	fertil	1	+	unterdrückt	peripher
Keller, P.J. 1971	s. o.	20 mg	oral		P	?	-		central
S. O.	s. o.	20 mg	oral	6.-8. oder 8.-10.	fertil	?	LH + Mittzykl. peak +	evtl. nicht unterdrückt	
S. O.	s. o.	20 mg	oral	21.-24.	fertil	?	LH +	nicht unterdrückt	

Autoren	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation	Zyklus-tag	Patientinnen	Zahl der Pat.	Wirkung auf Gonadotropine	Wirkung auf Ovulation	Angriffs-ort
Paulsen, C.A. 1965	17 α -Äthinyl-19-nortestosteron-acetat	20 mg	oral		fertil	3	-		central
S. O.	S. O.	50 mg	oral		fertil	5	-		
Louwerens, B. et al., 1959	17 α -Methyl-19-nortestosteron	5 mg	oral	14 Tg. lang	männl. Pat.mit Hypogonadismus	2	- -		
S. O.	S. O.	5 mg	oral	30 Tg. lang	kastr. Männer	4	-		
S. O.	S. O.	25 mg	oral	26 Tg. lang	S. O.	2	-		
Feldman, E.B. et al., 1960	Methylderivat des 17 α -Äthinyl-19-nortestosteron	5 mg	oral		P	?	++		
S. O.	S. O.	30 mg	oral		P	?	-		central

Autoren	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation	Zyklus-tag	Patientinnen	Zahl der Pat.	Wirkung auf Gonadotropine	Angriffsort
Feldman, E.B. et al., 1960	Methylderivat des 17 α -Äthynyl-19-nor-testosteron-acetat	25 mg	oral		P	?	-	central
Buchholz, R. et al., 1964	Lynestrenol	15 mg	oral		P oder K	1	- -	central
Blobel, R. 1971	1,6 bis -dehydro-6-chlor-Retro-progesteron	2 mg	oral		P	3	-(6 Tg.)	central
S. O.	S. O.	2 mg	oral		P	1	+	central
S. O.	S. O.	4 mg	oral		P	4	+(max. 5. Tg.)	
S. O.	S. O.	6 mg	oral		P	?	+(max. 5. Tg.)	
S. O.	S. O.	6 mg	oral		s A	2	+	central, besonders LH +

Autoren	Substanz	Dosis pro Tag	Applikation	Zyklus-tag	Patienten	Zahl der Pat.	Wirkung auf Gonadotropine	Wirkung auf Ovulation	Angriffs-ort
Blobel, R. 1971	s. o.	8 mg	oral		s A	1	++		central, besonders LH +
Keller, P.J. 1971	s. o.	4 mg	oral	10.-23.	fertil	?	Mittzykl. peak - -		
s. o.	s. o.	8 mg	oral	6.-8. oder 8.-10.	fertil	?	Mittzykl. peak -	evtl. nicht unterdrückt	
Stamm, O. et al., 1969	s. o.	2 mg	oral		A	2		nach 2-6 Behandlungen	
s. o.	s. o.	4 mg	oral		A	10		9 nach 1-4 Behandlungen	
s. o.	s. o.	6 mg	oral		A	7		5 nach 1-6 Behandlungen	
s. o.	s. o.	8 mg	oral		A	1		nach einer Behandlung	

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Aufgabenstellung

Wie einleitend dargestellt, sollte die Beeinflußbarkeit der gonadotropen Hypophysenfunktion durch die Bestimmung der Gonadotropinausscheidung im Urin nach 17α -Hydroxy-19-norprogesteron-capronat (17 HNPC) und 17α -Hydroxyprogesteron-17-capronat (17 HPC) in hohen Dosen bis zu 1 g untersucht werden.

4.2. Material und Methodik

Probandin A:

Frau Pf. A. Alter: 71 J. Menarche: 16 J.
Zyklus: 28/8 Tg. Menopause: mit 52 J.
Diagnose: Undifferenziertes, generalisiertes,
 malignes Lymphom

Probandin B:

Frau Sch. E. Alter: 59 J. Menarche: 14 J.
Zyklus: 28/7-8 Tg. Menopause: mit 49 J.
Diagnose: Hysterektomie

Die 24-Stunden-Urine der Patientinnen A und B wurden gesammelt und täglich gepoolt. Fünf Tage lang blieben die Probandinnen unbehandelt. Am sechsten Tag erfolgte die Injektion von 250 mg 17-HNPC intramuskulär. Die Gonadotropinausscheidung im Urin wurde fünf Tage vor und zehn Tage lang nach der Injektion bestimmt.

Probandin C:

Frau Bi. E. Alter: 64 J. Menarche: 14 J.
Zyklus: 28/4-6 Tg. Menopause: mit 51 J.
Diagnose: Ablatio mammae

Probandin D:

Frau K. M. Alter: 50 J. Menarche: 12 J.
Zyklus: 28-30/3 Tg. Menopause: mit 46 J.
Diagnose: Ablatio mammae

Wie bei Probandin A und B wurde die Gonadotropinausscheidung bei den Probandinnen C und D vor und nach intramuskulärer Injektion von 500 mg 17-HNPC untersucht.

Probandin E:

Frau D. L. Alter: 66 J. Menarche: 18 J.
Zyklus: 28/5 Tg. Menopause: mit 48 J.
Diagnose: Ablatio mammae

Der Urin von vier Tagen ohne Medikation wurde als Leerwert verwendet. 12 Tage lang wurde die Wirkung von 1.000 mg 17-HNPC im. auf die Gonadotropinausscheidung im Urin untersucht.

Probandin F:

Frau Be. E. Alter: 56 J. Menarche: 18 J.
Zyklus: 28/5 Tg. Menopause: mit 51 J.
Diagnose: Ablatio mammae

Probandin G:

Frau Sch. B. Alter: 68 J. Menarche: 17 J.
Zyklus: 28/3-4 Tg. Menopause: mit 50 J.
Diagnose: Ablatio mammae

Die 24-Stunden-Urine der Patientinnen F und G wurden gepoolt. Als Leerwerte dienten die Sammelurine von fünf Tagen. Nach intramuskulärer Gabe von 1.000 mg 17-HPC erfolgte die Bestimmung der Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin 13 Tage lang.

Probandin H:

Frau L. E. Alter: 59 J. Menarche: 13 J.
Zyklus: 28/4-5 Tg. Menopause: mit 58 J.
Diagnose: Ablatio mammae

Als Leerwert diente der 24-Stunden-Urin von drei Tagen. Nach intramuskulärer Injektion von 1.000 mg 17-HPC wurde die Gonadotropinausscheidung im Urin 12 Tage lang bestimmt. Die Sammelurine wurden in allen Fällen für jeden Tag einzeln nach der Methode von JOHNSON, 1958, aufgearbeitet.

4.2.1. Extraktionsverfahren der Gonadotropine aus Urin
nach JOHNSON, 1958

Der Urin bei Frauen in der Postmenopause enthält nur geringe Mengen an hypophysären Gonadotropinen. Daher ist für den biologischen Test eine Anreicherung der Hormone notwendig.

Es sind verschiedene Extraktionsverfahren beschrieben worden, die sich jedoch im Resultat wenig unterscheiden. Zu nennen sind die Koalin-Aceton-Methode nach LORAINÉ und BROWN, 1959, die Druckfiltration nach ALBERT, 1958.

Wir haben uns für die Gerbsäure-Methode nach JOHNSON, 1958, entschieden:

Die 24-Stunden-Sammelurine wurden in 1.500 ml-Portionen aufgearbeitet. Urinreste unter 500 ml wurden mit Aqua dest auf 500 ml, Reste unter 1.000 ml auf 1.000 ml aufgefüllt. Die Reagentienmengen und Lösungen wurden bei Urinportionen unter 1.500 ml nur dann geändert, wenn es ausdrücklich erwähnt ist.

1. Der pH-Wert, das spezifische Gewicht und die Menge des Urins/24 h wurden protokolliert.
2. Der Urin wurde mit einem Radiometer-Titrator mit Eisessig auf genau pH 4,0 eingestellt und die benötigte Menge an Eisessig protokolliert.
3. Zu der Urinportion wurden 15 g/1.500 ml NaCl zugegeben. (Für 500 ml demnach 5 g NaCl, für 1.000 ml 10 g NaCl)
4. Nun wurde der Urin mit 12 g Hyflo-Super Cel (Fa: Serva, Hyflo-Super Cel (Kieselgur), vorherrschende Partikelgröße 5-25 μ) versetzt und auf dem Magnetrührer eine Minute verrührt.
5. Zugabe von 30 ml 10 % Tanninlösung/1.500 ml Urin (d. h. 10 ml Tannin/500 ml Urin oder 20 ml Tannin/1.000 ml Urin). Das Gemisch wurde mit dem Magnetrührer 5 Minuten verrührt und durch Evakuieren mit der Medvak-Pumpe entgast.
6. Auf eine 3 l Saugflasche wurde ein Büchner-Trichter gesetzt und ein angefeuchteter Filter (Fa: Schleicher & Schüll, 589³, $\varnothing$ 90 mm) auf die Sieb-Platte gelegt. 2 g Hyflo-Super Cel wurden in 100 ml Aqua bidest suspendiert und in den Trichter gegossen. Nach Absetzen und Ausbilden eines ebenen Filterkuchens wurde der Urin unter leichtem Saugen (7,5-10 cm Hg) vorsichtig portionsweise in den Trichter gegeben, ohne den Filterkuchen aufzuwirbeln.
7. Die leere Urinflasche wurde mit 2 g Hyflo-Super Cel und 225 ml 0,1 %-iger Tanninlösung versetzt und durchgespült und die Suspension wiederum vorsichtig in den Büchner-Trichter gegossen. Sobald der Urin etwa 3 mm über dem Filterkuchen stand, wurden 225 ml 96 %-iger Alkohol zugesetzt.
8. War der Alkoholspiegel kurz über dem Filterkuchen angelangt, wurden 225 ml Eluens 10 - 11 - 80 (10 % Ammoniumacetat, pH 11, 80 % Äthylalkohol absolut) in den Filter gegossen.

Stand die Flüssigkeit 3 mm über dem Filterkuchen, so wurde die Wasserstrahlpumpe entfernt und

9. vorsichtig 175 ml Eluens 10 - 11 - 40 (10 % Ammoniumacetat, pH 11, 40 % Äthylalkohol und 50 % Aqua bidest) in den Büchner-Trichter gegeben. Nun wurde der Trichter auf ein Zylinderglas gesetzt und mit der Wasserstrahlpumpe 30 bis 40 ml Eluat durchgesaugt.
10. Anschließend ließ man für 20 Minuten das Eluat ohne Sog durch den Filterkuchen tropfen, dann wurde mit der Wasserstrahlpumpe so lange abgesaugt, bis insgesamt 140 ml Eluat gesammelt waren.
11. Das Eluat wurde in einen 750 ml Erlenmeyer-Kolben überführt, 3-4 Minuten im Eiswasser gekühlt, und unter kräftigem Schütteln 10 ml Eisessig hinzugefügt. Anschließend wurden 450 ml Äthylalkohol absolut hinzugegossen und kräftig geschüttelt. Das Zylinderglas war vorher mit einem Teil der Alkoholmenge ausgespült worden. Das Gemisch blieb über Nacht stehen. Es bildete sich ein Protein-Niederschlag.
12. In einem 350 ml Zentrifugenglas wurde portionsweise der Niederschlag von der Fällungslösung abzentrifugiert.
13. Der Niederschlag wurde mit absolutem Alkohol quantitativ in ein 25 ml Zentrifugenglas überführt und mehrmals mit absolutem Alkohol gewaschen. Nach Absaugen des überstehenden Alkohols wurden 20 ml Diäthyläther in das Zentrifugenglas gegeben und 20 - 30 Minuten zentrifugiert.
14. Der Äther wurde abgesaugt, der Rest verdunstete.
15. Der trockene Rückstand wurde quantitativ mit Aqua bidest in ein gewogenes und signiertes Röhrchen überführt und mit der Leybold-Gefrieretrocknungsanlage getrocknet.
16. Anschließend wurden die Röhrchen mit dem Extrakt zurückgewogen, das Extraktgewicht protokolliert und für die Tests im Exsiccator aufbewahrt.

4.2.2. Der biologische Test

Als brauchbare Testmethode für die Feststellung der Gesamtgonadotropinaktivität hat sich die Bestimmung der Uterusgewichtszunahme bei infantilen, weiblichen Mäusen, der sog. Maus-Uterus-Gewichtstest nach LEVIN und TYNDALE, 1937, erwiesen.

Der Nachweis der Gesamtgonadotropine ist indirekt. Durch das gemeinsame Vorhandensein von FSH und ICSH bzw. LH werden die Ovarien zur Östrogenproduktion stimuliert, die ihrerseits zu einem Anstieg des Uterusgewichts führt.

Voraussetzung für diesen Test ist, daß der zu testende Gonadotropinextrakt keine östrogenen Substanzen enthält (DICZFADUSY und HEINRICHS, 1956) und infantile Mäuse verwendet werden, deren endogene Hormonproduktion noch gering ist. Die Uterusgewichtszunahme verhält sich unter diesen Kriterien in gewissen Grenzen direkt proportional dem Logarithmus der dem Tier verabreichten Extraktdosis und erlaubt so einen Rückschluß auf die gonadotrope Aktivität. Fehlerquellen sind unexakte Urinsammlung durch die Patientinnen und die biologische Streuung der Ergebnisse im Maus-Uterus-Test. Diesem biologischen Test haftet eine Fehlerbreite von $\pm 25 - 30\%$ an.

4.2.3. Anordnung der Tierversuche

Um die Fehlermöglichkeit möglichst klein zu halten und um die Bedingungen für eine statistische Auswertung zu erfüllen, wurde in Anlehnung an BORTH et al., 1957, DICZFALUSY und HEINRICHS, 1956, und LINDNER, 1959, auf folgende Versuchsbedingungen geachtet:

1. Es wurden immer Mäuse aus e i n e r Kolonie verwendet.
2. Alle Tiere hatten gleiche Umweltbedingungen, wie z. B. Temperatur, Lichtverhältnisse, Nahrung.
3. Die Zuteilung der Tiere zu den einzelnen Dosisgruppen erfolgte streng zufällig, damit jedes Tier die gleiche Chance für irgendeine Dosisgruppe hatte.

4. Es wurden nur infantile, weibliche Mäuse mit einem Gewicht von 8 - 11 g und einem Alter von 21 Tagen $\pm$ 1 Tag verwendet.
5. Die Berechnung der Testergebnisse erfolgte meist nach der 3 : 3 Punkt-Methode, gelegentlich auch nach der 2 : 3 Punkt-Methode.

Von dem gereinigten gonadotropinhaltigen Extrakt wurde die Menge, die 4,975 Stunden-Äquivalenten entspricht, in 25 ml physiologischer Kochsalzlösung 0,9 %-ig gelöst. Es wurde anschließend aus dieser Stammlösung eine Verdünnungsreihe nach folgendem Schema hergestellt:

Dosis	Stammlösung (ml)	+ 0,9 %-ige NaCl (ml)
a = 0,066 Stunden- äquivalente	1,83	14,67
b = 0,2 Stunden- äquivalente	5,5	11,0
c = 0,6 Stunden- äquivalente	Rest	----

Je fünf Tiere pro Dosierungsgruppe erhielten entweder 0,066, 0,2 oder 0,6 Stundenäquivalente subcutan, wobei an drei folgenden Tagen jeweils zur gleichen Uhrzeit 1 ml Testlösung injiziert wurde.

Genau 72 Stunden nach der ersten Injektion wurden die Tiere getötet, die Uteri herausgenommen, vom Bindegewebe freipräpariert und naß sofort auf einer Torsionswaage gewogen.

Als Bezugsstandard wurde das vom "Expert Committee on Biological Preparation" in Genf definierte II. IRP (International Reference Preparation) verwendet. Eine Ampulle II. IRP enthält nach Definition je 40 I. E. FSH- und LH-Aktivität. Das Verhältnis II. IRP zu dem alten Standard HMG 20 A beträgt = 1 : 2,4.

4.3. Rechnerische Auswertung der Ergebnisse nach BORTH, DICZFALUSY und HEINRICHS, 1957

Die biologische Gonadotropinbestimmung beruht im Prinzip auf dem Vergleich der unbekannten Aktivität eines Extraktes mit der bekannten Aktivität eines Standardpräparates, bzw. auf dem Vergleich der Wirkungskurven dieser beiden Präparate. Diese Wirkungskurven, die die Abhängigkeit der Uterusgewichtszunahme von der verabfolgten Extraktdosis darstellen, verlaufen "S"-förmig. Das heißt: Die Kurve verläuft zunächst nahezu waagrecht, da die Schwellendosis, von der ab eine Wirkung auf das Uterusgewicht erfolgt, noch nicht überschritten worden ist. Durch sehr hohe Dosen aber läßt sich das Uterusgewicht nicht über einen Maximalwert hinaus steigern. Nur der Bereich zwischen Schwellendosis einerseits und der Dosis, bei der eine maximale Wirkung auf das Uterusgewicht erreicht wird, ist für die statistische Auswertung geeignet. In diesem Bereich ist der lineare Anstieg der Wirkungskurve Ausdruck der Abhängigkeit der Uterusgewichte von der Dosis. Um den Vergleich zwischen dem unbekannten Präparat und dem Standard, und um das statistische Rechenverfahren zu vereinfachen, müssen die Wirkungskurven in Gerade umgewandelt werden, was im Koordinatensystem durch Auftragen der Dosislogarithmen in Beziehung zur Wirkung und rechnerisch durch Transformation der Dosis in ihre Logarithmen geschieht.

Die Auswertung der Uterusgewichte erfolgt unter der Annahme, daß die mittlere Dosis des unbekannten Präparates der des Standardpräparates äquivalent ist. Daraus ergibt sich für das unbekannte Präparat eine vermutete Aktivität, die der des Standards entspricht.

Die Annahme der Äquivalenz ist dann bestätigt, wenn sich die Wirkungskurven von Test- und Standardpräparat decken oder parallel verlaufen. Fallen die beiden Wirkungskurven nicht zusammen, so ist der horizontale Abstand "M" der beiden Wirkungsgeraden Ausdruck des Aktivitätsunterschiedes der beiden Präparate. Der Aktivitätskoeffizient bzw. die relative Wirkungsstärke "R" ergibt sich als antilog M, d. h. als Quotient aus ermittelter und vermuteter Aktivität:

$$\text{antilog } M = R = \frac{\text{ermittelte Aktivität}}{\text{vermutete Aktivität}}$$

oder :

$$\text{ermittelte Aktivität} = R \times \text{vermutete Aktivität}$$

Die Genauigkeit des Resultates wird in Form der Vertrauensgrenzen angegeben. Diese Vertrauensgrenzen werden aus den Beobachtungswerten berechnet und zwar für eine bestimmte Wahrscheinlichkeitsstufe, die bei biologischen Verfahren üblicherweise gleich 5 % gewählt wird. Man wird damit der Erfahrungstatsache gerecht, daß die ermittelte Aktivität nicht mehr sein kann als eine mehr oder weniger gute Schätzung der wahren Aktivität (BORTH, DICZFALUSY, HEINRICHS, 1957).

Es besteht also ein Irrtumsrisiko von 5 %.

Die Sicherung der Ergebnisse ist statistisch nur möglich, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind, von denen das Rechenverfahren ausgeht. Dazu werden folgende Gültigkeitskriterien geprüft:

1. Regression: Der Wirkungsmetameter muß mit steigender Dosis deutlich zu- oder abnehmen. Es muß also geprüft werden, ob der Regressionskoeffizient gesichert von Null verschieden ist. Der Wert soll kleiner als eins sein, damit die Regression gesichert ist.
2. Parallelität der beiden zu vergleichenden Wirkungsgeraden: Sie ist gegeben, wenn der errechnete Wert von t_1 kleiner ist als ein nach FINNEY, 1952, je nach Anzahl der Tiere pro Dosisgruppe angegebener Tafelwert (t bei 5 Tieren/Dosis = 2,06).
3. Gleiche Wirkung von unbekanntem Präparat und Standardpräparat: Hierbei muß der errechnete Wert t_2 kleiner sein als der Tafelwert 2,06.
4. Präzision: Sie ist abhängig von dem Verhältnis zwischen dem Regressionskoeffizienten und der Streuung innerhalb der Einzelgruppen. Sie wird nach GADDUM, 1933, als Präzisionsmaß λ , oder dessen reziproker Wert als "L" angegeben.

Aus dem mittleren Wert von λ lassen sich die Vertrauensgrenzen abschätzen, die zu erwarten sind. Je kleiner die λ -Werte, und damit je größer L, desto präziser sind die Ergebnisse.

Präzise Bestimmungen erreichen L-Werte von 10 und darüber, also λ -Werte unter 0,1. Bei L-Werten unter 2,5 (λ größer als 0,4) muß eine Methode als unpräzise bezeichnet werden.

Zwei Werte, deren Vertrauensgrenzen sich nicht überschneiden, dürfen mit Sicherheit als verschieden voneinander angenommen werden.

Als Rechenbeispiel wird der Test Js 38 durchgerechnet:

	unbekanntes Präparat (Stunden-Äquivalente)			Standardpräparat (I. E.)		
Dosis in mg	0,666	0,2	0,6	0,111	0,333	1.000
Uterusgewichte	8,9	48,2	65,0	8,4	55,9	82,6
in mg	8,2	50,3	66,1	6,7	59,4	62,5
	17,6	46,9	58,4	7,5	33,0	64,4
	9,2	64,7	61,6	4,9	42,1	68,4
	10,5	66,8	45,0	9,9	57,4	87,1
Summe	54,4	276,9	296,1	37,4	247,8	365,0
Durchschnitt	$U_1 =$ 10,88	$U_2 =$ 55,38	$U_3 =$ 59,22	$S_1 =$ 7,48	$S_2 =$ 49,56	$S_3 =$ 73,0
Spannweite	9,4	19,9	21,1	5,0	26,4	24,6

Die statistische Berechnung wird nach der 2 : 3 Punkt-Methode durchgeführt (2 Meßpunkte des unbekannten Präparates = $U_1 + U_2$ werden mit 3 Meßpunkten des Standards verglichen).

A Vergleiche

Regression: $1/5 (U_2 - U_1 + 2 S_3 - 2 S_1) = 1/5 (44,5 + 131,0) = 35,1 = E$

Aktivitätsunterschied der beiden Präparate:

$$1/2 (U_1 + U_2) - 1/3 (S_1 + S_2 + S_3) = 33,13 - 43,34 = -10,21 = F$$

Parallelität:

$$U_2 - U_1 - 1/2 (S_3 - S_1) = 44,5 - \frac{65,5}{2} = 11,75 = G$$

B Bestimmungsergebnis

Konstanter Quotient benachbarter Dosen des unbekannten Präparates und des Standardpräparates $J = 3$

Abstand der Dosislogarithmen: $\log J = \log 3,0 = 0,4771 = I$

Regressionskoeffizient: $b = E/I = \frac{35,1}{0,4771} = 73,5694$

Abstand der Wirkungsgeraden: $M = \frac{F}{b} = \frac{-10,21}{73,569} = -0,138781$

Aktivitätskoeffizient: $\text{antilog } M = R = \text{antilog}$
 $(0,861219 - 1) = 0,7265$

Vermutete Aktivität: 39,96 I. E.

Ermittelte Aktivität: $R \times \text{vermutete Aktivität} = 0,7265 \times 39,96$
 $= 29,030 \text{ I. E.}$
=====

C Streuungen

Gleiche Anzahl Tiere $n = 5$ in allen Gruppen

Tafelwert für 5 $= 0,430 = f_n$

Anzahl der Gruppen: $k + k' = 2 + 3 = 5 = S$

Durchschnittliche Spannweite:

$$(9,4 + 19,9 + 5,0 + 26,4 + 24,6) : 5 = 17,06$$

Standardabweichung: $17,06 \times 0,430 = 7,33 = s$

Reststreuung: $53,73 = s^2$

Freiheitsgrad: $S (n - 1) = 5 \times 4 = 20$

Streuung der Gruppendurchschnitte: $s^2_{\text{gr}} = 53,73 / 5 = 10,746 = V$

Streuung der Vergleiche:

$$V (B) = 2 V / 5 = 21,492 / 5 = 4,298$$

$$V (F) = A = 5 V / 6 = 53,73 / 6 = 8,955$$

$$V (G) = 5 V / 2 = 53,73 / 2 = 26,865$$

$$V (H) = V (H') = 6 V = 6 \times 10,746 = 64,976$$

Streuung des Regressionskoeffizienten: $V (b) = s^2 / 5 = V (B)$

$$V (b) = 4,298 / 0,22762 = 18,84$$

D. Gültigkeitskriterien

Tafelwert $t = 2,09$ für Freiheitsgrad 20

1. Regression $g = t^2 \times V (b) / b^2$

$$g = \frac{2,09^2 \times 18,84}{73,569} = 0,014965$$

2. Parallelität $t_1 = G / \sqrt{V (G)} = 11,75 / \sqrt{26,865} = 2,207$

3. Gleiche Wirkung $t_2 = F / \sqrt{A} = - 10,23 / \sqrt{8,955} = - 3,41$

E. Präzisionsmaße

$$\lambda = s/b = 7,33/73,569 = 0,09963$$

$$L = b/s = 1/\lambda = 10,036$$

F Vertrauensgrenzen

$$M_o / M_u = \frac{M}{1-g} \pm \frac{t}{b(1-g)} \times \sqrt{A \times (1-g) + M^2 \times V(b)}$$

$$= - \frac{0,138781}{0,985035} \pm \frac{2,09}{73,5694 \times 0,985035}$$

$$\times \sqrt{8,955 \times 0,985035 + (-0,138781)^2 \times 18,84}$$

$$= - 0,14088 \pm 0,0288 \times \sqrt{9,18389}$$

$$M_o = - 0,14088 + 0,088704 = 0,947824 - 1$$

$$M_u = - 0,14088 - 0,088704 = 0,770416 - 1$$

$$\text{antilog } M_o = 0,8855 = R_o$$

$$\text{antilog } M_u = 0,5892 = R_u$$

$$39,96 \times 0,8855 = 35,38 \text{ I. E./24 Std.}$$

=====

$$39,96 \times 0,5892 = 23,54 \text{ I. E./24 Std.}$$

=====

$$100 \times R_o / R = 100 \times 0,8855/0,7265 = 121,9 \%$$

=====

$$100 \times R_u / R = 100 \times 0,5892/0,7265 = 81,1 \%$$

=====

4.4. Dokumentation und Programm für die rechnerische Auswertung durch den Computer

Für die Berechnung der Test-Ergebnisse nach BORTH und DICZFALUSY, 1957, wurde im Rahmen dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. HIMMELMANN im Institut für Medizinische und Biologische Statistik, Marburg, ein Computerprogramm entwickelt.

Mit diesem Computerprogramm können sowohl Berechnungen nach der 3 : 3 Punkt-Methode (3 Meßpunkte des unbekannten Gonadotropinextraktes werden mit 3 Meßpunkten des Standards verglichen) als auch nach der 3 : 2 Punkt-, 2 : 3 Punkt- und 2 : 2 Punkt-Methode durchgeführt werden:

4.4.1. Erstellung des Lochstreifens

Auf den Lochstreifen sind folgende Werte zu schreiben:

1. Welches Rechenprogramm soll durchgeführt werden?
Soll eine 2 : 3 Punktbestimmung durchgerechnet werden, so ist als erste Zahl auf dem Lochstreifen die Kennzahl 1 einzutragen.
Bei der 2 : 3 Punktbestimmung (2 unbekannte Meßpunkte zu 3 Standardmeßpunkten) ist die Kennzahl 2, bei der 3 : 2 Punktbestimmung die Kennzahl 3 und bei der 3 : 3 Punktbestimmung die Kennzahl 4 einzugeben.
2. Als zweite Zahl folgt die vermutete Aktivität
3. Nun folgen die Uterusgewichte der fünf Tiere, die je Tests für die Austestung des unbekannten Gonadotropin-extraktes verwendet wurden. Bei der 3 : 3 Punktbestimmung werden also 15 Uterusgewichte, bei der 2 : 3 Punktbestimmung nur 10 Meßwerte eingegeben.
4. Als letzte Zahlenkolonne werden die Uterusgewichte der Testtiere programmiert, die das Standardpräparat II. IRP erhielten. Bei der 3 : 3 Punktbestimmung folgen also 15 Uterusgewichte, bei der 3 : 2 Punktbestimmung nur 10.

Wichtig ist bei der Erstellung des Lochstreifens, daß keine Leerstelle auf dem Lochstreifen vorkommt und daß das Komma als Punkt geschrieben wird.

Somit ergibt sich für den oben nach dem alten Verfahren berechneten Test Js 38 folgender Lochstreifen:

2
39.96
8.9
8.2
17.6
9.2
10.5
48.2
50.3
46.9
64.7
66.8
65.0
66.1
58.4
61.6
45.0
8.4
6.7
7.5
4.9
9.9
55.9
59.4
33.0
42.1
57.4
82.6
62.5
64.4
68.4
87.1

ORTHOGONALER VERGLEICH NACH GADDUM 6.4. 71
SPEC.REP.SER.MED.RES.COUN.(LONDON):13(1933)
INST.MED.BIOL.STATISTIK MARBURG

=====

TTY?-JA N LOG DES DOSISABSTANDS 0.4771

2:3 ANORDNUNG

10.88000000	9.399999999
55.38000000	19.89999999
7.48000000	5.000000000
49.56000000	26.40000000
72.99999999	24.60000000

ERMITTELTE AKTIVITAET 29.02605219 IE./24 STD.

REGRESSION 35.10799999

AKTIVITAETSUNTERSCHIED -10.21666666

PARALLELITAET 11.74000000

T - WERT 2.090000000 FREIHEITSGRAD 20

RESTSTREUUNG 53.81396162

T - KRUEMMUNG(STAND.) 0.166750327

T - REGRESSION 0.015256867 =g

T - PARALLELITAET 2.263266069 =t₁

T - GLEICHE WIRKUNG -3.411437089 =t₂

T - STANDARDABW.DES LOGAR.DER EINZELDOSIS 0.099689820 =λ

REZIPROK.WERT 10.03111457 =L

VERTRAUENSGR. 23.61401565 IE./24 STD. ENTSPRECHEND 81 %

VERTRAUENSGR. 35.32676331 IE./24 STD. ENTSPRECHEND 122 %

4.5. Ergebnisse

1. Die Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin vor und nach intramuskulärer Injektion von 250 mg 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron-capronat (17-HNPC). (Tabelle und Graphik I)

Fünf Tage vor der Medikation betrug die Gonadotropinausscheidung im Urin im Mittel 28,8, minimal 25,0 und maximal 31,7 I. E./24 h. Nach Gabe von 250 mg 17-HNPC im. fand sich eine minimale Gonadotropinausscheidung von 17,2 I. E./24 h am siebten Tag post inject. und eine maximale von 36,5 I. E./24 h am fünften Tag post inject.

Unter Berücksichtigung der Vertrauensgrenzen ist kein signifikanter Unterschied zwischen dem Leerwert und der Gonadotropinausscheidung nach Hormongabe vorhanden.

2. Die Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin unter der intramuskulären Injektion von 500 mg 17-HNPC. (Tabelle und Graphik II)

Fünf Tage vor der Medikation fand sich die mittlere Gonadotropinausscheidung von 33,1, minimal 27,1 und maximal 39,5 I. E./24 h. Nach Injektion von 500 mg 17-HNPC betrug die minimale Gonadotropinausscheidung 24,6 I. E./24 h am dritten Tag post inject. und die maximale 37,5 I. E./24 h am fünften Tag post inject.

Da sich die Vertrauensgrenzen überlappen, liegt auch hier keine signifikante Veränderung der Gonadotropinausscheidung unter dieser Medikation vor.

3. Die Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin unter der intramuskulären Injektion von 1.000 mg 17-HNPC. (Tabelle und Graphik III)

An den vier Tagen vor der Hormongabe wurde eine mittlere Gonadotropinausscheidung von 32,3, minimal 24,9 und maximal 42,8 I. E./24 h gefunden. Nach intramuskulärer Verabreichung von 1.000 mg 17-HNPC lag eine minimale Gonadotropinausscheidung von 27,4 I. E./24 h

am fünften Tag post inject. und eine maximale von 48,7 I. E./24 h am achten Tag post inject. vor. Ein signifikanter Einfluß dieses Gestagens auf die Gonadotropinsekretion ist auch in dieser hohen Dosierung nicht festzustellen. Nach diesen Untersuchungen ergibt sich, daß sogar 1.000 mg des 17-HNPC keinen signifikanten Unterschied der Gonadotropinausscheidung des HVL bewirken.

4. Die Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin unter der intramuskulären Injektion von 1.000 mg 17 α -Hydroxyprogesteron-17-capronat (17-HPC).

(Tabelle und Graphik IV)

Fünf Tage vor der Hormongabe enthielt der Urin eine Gonadotropinaktivität im Mittel 29,7, minimal 24,4 und maximal 37,6 I. E./24 h. Nach Injektion von 1.000 mg 17-HPC fand sich eine minimale Gonadotropinausscheidung von 20,0 I. E./24 h am sechsten Tag post inject. und eine maximale von 51,0 I. E./24 h am vierten Tag post inject.

Bei Probandin H (Tabelle und Graphik V) betrug über drei Tage vor der Medikation die Gonadotropinausscheidung im Urin im Mittel 34,6, minimal 32,4 und maximal 39,2 I. E./24 h. Nach Gabe von 1.000 mg 17-HPC wurde am elften Tag post inject. eine minimale Gonadotropinausscheidung von 24,2 I. E./24 h und am neunten Tag post inject. eine maximale von 49,6 I. E./24 h gefunden.

Bei diesen drei Patientinnen kann nach Gabe von 1.000 mg 17-HPC ebenfalls keine signifikante Veränderung der Gonadotropinausscheidung beobachtet werden.

5. Diskussion der Ergebnisse

Wie aus der Tabelle der Wirkung von zahlreichen Gestagenen auf die Gonadotropinsekretion auf Seite 14 ff. ersichtlich ist, sind die Ergebnisse aus den Untersuchungen über die Beeinflussung der hypophysären Gonadotropinausscheidung im Urin nach oraler und parenteraler Gabe von Gestagenen sehr unterschiedlich.

BUCHHOLZ, 1959, BUCHHOLZ et al., 1964, konnten für 125 mg und 250 mg des 17-HPC bei Frauen in der Postmenopause keine signifikante Veränderung der Gonadotropinausscheidung nachweisen. GOLDZIEHER, 1970, ROBERG et al., 1966, SUCHOWSKY und JUNKMANN, 1961, JUNKMANN, 1963, beschreiben ebenfalls die fehlende antigonadotrope Wirkung von 17-HPC. Auch PAULSEN, 1965, fand keine Erniedrigung der Gonadotropine bei fertilen Frauen durch 125 mg 17-HPC.

Zu analogen Ergebnissen kam auch HALLER, 1971, im Tierversuch. Er implantierte kastrierten Meerschweinchen ein Ovar in die Milz (Milzovarplanimetertest). Die Ovarialhormone gelangen dabei durch die Pfortader in die Leber und werden dort inaktiviert. Somit können sie nicht hemmend auf die Hypophyse wirken. HALLER fand, daß nach einem Zeitraum von 90 Tagen 90 mg 17-HNPC im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Reduzierung der durchschnittlichen maximalen cystischen und blutigen Follikeloberfläche bewirken, also keine FSH-Hemmung und nur eine geringe LH-LTH-Hemmung. Weiter sah er keine signifikante Uterushypertrophie.

In unseren Untersuchungen erhielten zwei Patientinnen 250 mg, zwei Patientinnen 500 mg und eine Patientin 1.000 mg von 17-HNPC und drei Patientinnen 1.000 mg von 17-HPC. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der hypophysären Gonadotropinsekretion vor, bzw. 10 bis 13 Tage nach Injektion des Gestagens.

Die von Tag zu Tag beobachteten Schwankungen der Gonadotropinaktivität können mit einer unexakten Urinsammlung durch die Patientinnen nicht erklärt werden, da die Urinsammlung unter stationären Bedingungen erfolgte. Sie können als physiologische Schwankungen aufgefaßt werden, wie sie von ALBERT, 1959, bei Frauen in der Postmenopause vermutet werden.

APOSTOLAKIS und VOIGT, 1965, meinen, daß der größere Teil der hypophysären Gonadotropine im Organismus auf noch unbekannt-

te Art inaktiviert und nur der kleinere Teil direkt in aktiver Form im Urin ausgeschieden wird. Die Möglichkeit der Abhängigkeit von der Diurese wird ebenfalls diskutiert, (SEGALOFF, 1961). Die Schwierigkeit der Deutung dieser beobachteten Schwankungen liegt also in der Unkenntnis über den Modus der Sekretion der Gonadotropine im HVL über den Verbleib und die Umwandlung der Gonadotropine im Organismus zwischen Sekretion und Nierenpassage und über die Ausscheidung durch die Niere.

Den oben angeführten Untersuchungen, die keine feststellbare Hemmung der Gonadotropinausscheidung ergeben haben, steht die Interpretation von Untersuchungsergebnissen von JØRGENSEN und TAUBERT, 1969, gegenüber.

Die Autoren verabreichten zehn Probandinnen im Alter von 18 bis 41 Jahren mit normalen Zyklen am fünften, sechsten oder siebten Zyklustag 200 mg 17-HNPC intramuskulär. Eine weitere Probandin erhielt 300 mg des gleichen Gestagens. Bei allen elf Probandinnen fanden sie eine Ovulationshemmung von 8 bis 14 Wochen Dauer. Als Nachweis dafür dienten der monophasische Verlauf der Basaltemperatur (nach Abklingen der hormoninduzierten Hyperthermie), die fehlenden Schwankungen der Pregnanoliolausscheidung, die fehlenden zyklischen Veränderungen im Cervixsekret sowie die gleichbleibende Vaginalcystologie. Keine der Strichbiopsien, die während der Beobachtungszeit durchgeführt wurden, zeigte ein sekretorisch umgewandeltes Endometrium. Die erste Biopsie wurde acht Tage post inject. des Gestagens gemacht und ergab ein Endometrium vom Ende der Proliferationsphase. Bei zwei weiteren Biopsien fand man "ruhen- des Endometrium". Eine Biopsie am Ende des zweiten künstlich monophasischen Zyklus ergab Endometrium vom Ende der Proliferationsphase. Die hypophysären Gonadotropine waren nicht bestimmt worden. Die Autoren vermuteten, daß die ovulationshemmende Wirkung des 17-HNPC auf einer zentralen Hemmung der Gonadotropine beruhe. Diese zentrale Hemmung dürfte dann jedoch nicht die gonadotrope Gesamtaktivität betreffen, sondern besonders den FSH-Anteil und in einer

Verschiebung des FSH : LH-Verhältnisses zum Ausdruck kommen, was mit dem Maus-Uterus-Test nicht erfaßt wird.

Da die gesamtgonadotrope Aktivität gerade bei Frauen in der Postmenopause besonders leicht durch Gestagene gehemmt werden kann, ist bei fehlender Wirkung von 1.000 mg eine Hemmung der gesamtgonadotropen Aktivität im Zyklus mit 300 mg unwahrscheinlich.

Dagegen ist als Erklärung für die beobachtete Ovulationshemmung eine Direktwirkung der untersuchten Gestagene auf das Ovar denkbar.

Schon in geringer Dosis von 25 bis 50 mg wirkt 17-HNPC auf das proliferierte Endometrium, das mit einer Entzugsblutung reagiert.

Nach KAISER, 1960, beträgt das Intervall zwischen dem Tag der Injektion von 25 oder 50 mg 17-HNPC und dem Tag der Entzugsblutung 10 bis 15, im Mittel 12,6 Tage. Auch SCHNEIDER und VOIGT, 1968, fanden bei 50 mg 17-HNPC den Eintritt der Entzugsblutung im Mittel nach 12 bis 13 Tagen. Eine Erhöhung des Gestagens auf 100 mg verschob den Eintritt der Entzugsblutung nicht wesentlich. Gleiche Ergebnisse fanden JÜRGENSEN und TAUBERT, 1969, bei elf Patientinnen ohne Zyklusstörungen. Nach einmaliger Gabe von 200 mg 17-HNPC im. trat die erste Entzugsblutung nach 15 Tagen, nach einmaliger Gabe von 300 mg schon nach neun Tagen auf. Die Phase der vollen Wirkungsdauer von 17-HNPC wird auf Grund dieser Untersuchungen auf acht bis zehn Tage (KAISER, 1960) geschätzt. Sie unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen des 17-HPC (DAVIS, M. E. et al., 1955, RAUSCHER, 1960).

PLOTZ, 1959, injizierte markiertes 17α -Hydroxy-progesteron-capronat- 4-C^{14} . Er fand, daß die Konzentrationskurve im Blut langsam anstieg, den Gipfel am fünften Tag erreichte und danach wieder gegen Null strebte.

In unseren Untersuchungen beobachteten wir nach der Injektion die Patientinnen 12 bis 13 Tage lang und lagen somit in dem Zeitraum, in dem diese untersuchten Gestagene ihren vollen Wirkungsspiegel besitzen.

Für einen thermogenetischen Effekt werden etwas höhere Dosen von 17-HNPC benötigt als für die Wirkung am Endometrium.

Nach KAISER, 1960, bewirken 25 mg und 50 mg 17-HNPC, in einmaliger Dosis verabreicht, bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe keine nennenswerte Hyperthermie. SCHNEIDER und VOIGT, 1968, fanden bei 16 von 28 amenorrhoeischen Patientinnen einen thermogenetischen Effekt nach 50 mg 17-HNPC, einmalig intramuskulär verabreicht; fünf Patientinnen wiesen einen Temperaturanstieg von weniger als $0,2^{\circ}\text{C}$ auf; bei sechs Patientinnen war keine Reaktion zu beobachten.

Von 78 Patientinnen, die 100 mg 17-HNPC erhalten hatten, reagierten 50 mit einem signifikanten Temperaturanstieg; 13 hatten einen Temperaturanstieg unter $0,2^{\circ}\text{C}$, 15 Patientinnen wiesen keine Reaktion auf. Bei beiden Dosierungen trat die hypertherme Phase frühestens 24, spätestens 96 Stunden nach Hormonapplikation auf. Sie dauerte im Mittel 19, maximal 46 Tage.

Mit 50 mg 17α -Hydroxy-19-norprogesteron, einmalig intramuskulär verabreicht, fanden NEVINNY-STICKL, 1962, ebenfalls eine deutliche hypertherme Phase.

Die Untersuchungen über die Wirkung von 17-HNPC und 17-HPC auf die Gesamtgonadotropinausscheidung, die an Frauen in der Postmenopause vorgenommen wurden, ließen bis zu einer Dosierung von 1.000 mg keinen signifikanten Einfluß erkennen. Eventuell können diese Medikamente Anwendung zur Auslösung von peripheren Effekten finden.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. HIMMELMANN im Institut für Medizinische und Biologische Statistik, Marburg, ein Computerprogramm für die sehr aufwendige Berechnung der Testergebnisse nach BORTH und DICZFALUSY, 1957, erarbeitet.

Bisher war für die Berechnung der Vertrauensgrenzen der Testergebnisse ein Zeitaufwand von zwei bis drei Stunden notwendig.

Durch Eingabe der Testanordnung und der Maus-Uterus-Gewichte mittels eines Lochstreifens in den Computer kann die Berechnung jetzt innerhalb von 80 Sekunden durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung

1. Es wurde versucht, anhand der Literatur die Beziehungen zwischen Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen und den Gonaden, die Ausscheidungsverhältnisse der hypophysären Gonadotropine im Urin und ihre Beeinflußbarkeit durch Gabe von natürlichen und synthetischen Gestagenen zusammengefaßt darzustellen.
2. In eigenen Untersuchungen wurde die Wirkung von 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron-capronat auf die Gonadotropinausscheidung im Urin von Frauen in der Postmenopause ermittelt. Die Gesamtgonadotropine wurden nach JOHNSON, 1958, aus dem Urin extrahiert und im Maus-Uterus-Test nach LEVIN und TYNDALE, 1937, bestimmt. Zwei Patientinnen erhielten 250 mg, zwei Patientinnen 500 mg und eine Patientin 1.000 mg dieses synthetischen Gestagens intramuskulär verabreicht. Es konnte keine signifikante Veränderung der Gonadotropinausscheidung vor und bis zu 10 bzw. 12 Tagen nach Injektion dieser hohen Hormonmengen beobachtet werden.
3. Bei weiteren drei Frauen in der Postmenopause wurde die Ausscheidung der hypophysären Gonadotropine im Urin vor und nach einmaliger Injektion von 1.000 mg 17 α -Hydroxyprogesteron-17-capronat intramuskulär untersucht. Es wurde keine signifikante Veränderung der Gonadotropinausscheidung im Urin beobachtet.
4. In Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. HIMMELMANN vom Institut für Medizinische und Biologische Statistik, Marburg, wurde für die Berechnung der Testergebnisse nach BORTH und DICZFALUSY, 1957, ein Computerprogramm entwickelt.

Mit diesem Programm ist es nun möglich, nach Eingabe der Maus-Uterus-Gewichte diese Testergebnisse innerhalb von 80 Sekunden zu berechnen und mit statistischen Methoden zu überprüfen.

7. Tabellarischer Teil

Tabelle I

Test-Nr.	Gesamtgonadotropine IE/24h	Gültigkeitskriterien				Präzision		Vertretungsgrenzen $P=0,05$	
		Regress. g	Parall. Gleiche Wirkung		λ	$L=1/\lambda$	in IE/24h	in %	
			t_1	t_2					
Js 17	31,7673	0,0136	0,0456	-2,2540	0,1210	8,2596	25,59-39,17	81-123	Injektion 250 mg
Js 18	30,1369	0,0225	-1,1671	-2,1563	0,1556	6,4261	22,71-39,45	75-131	
Js 19	25,0491	0,0108	2,5834	-5,9054	0,0841	11,8859	20,95-29,63	84-116	
Js 20	27,3423	0,0143	-0,7752	-3,6322	0,1242	8,0485	21,78-33,93	80-124	17.-Hydroxy- 19-nor- Progesteron- capronat
Js 21	29,9088	0,0189	2,9163	-2,7775	0,1109	9,0116	23,77-37,20	80-124	
Js 22	28,6009	0,0121	3,1868	-4,0061	0,0888	11,2602	23,80-34,08	83-115	
Js 23	27,2725	0,0144	2,8685	-4,1852	0,0970	10,2991	22,25-33,04	82-121	
Js 24	34,8752	0,0192	1,2641	-1,2919	0,1120	8,9231	27,82-43,47	80-125	
Js 25	25,3415	0,0135	2,3807	-5,1532	0,0940	10,6364	20,75-30,56	82-121	
Js 26	36,4950	0,0164	2,3660	-0,9323	0,1034	9,6623	29,67-44,74	81-123	
Js 27	25,5235	0,0145	2,0893	-4,8938	0,0974	10,2621	20,74-30,98	81-121	
Js 28	17,2570	0,0231	-1,0151	-7,2701	0,1228	8,1391	12,82-22,31	74-129	
Js 29	20,1389	0,0272	-3,2812	-4,7670	0,1709	5,8492	14,31-27,25	71-135	
Js 30	29,8360	0,0181	3,2888	-2,8560	0,1088	9,1891	23,82-36,95	80-124	
Js 31	17,5935	0,0186	-3,4623	-6,8920	0,1415	7,0636	13,18-22,74	75-129	

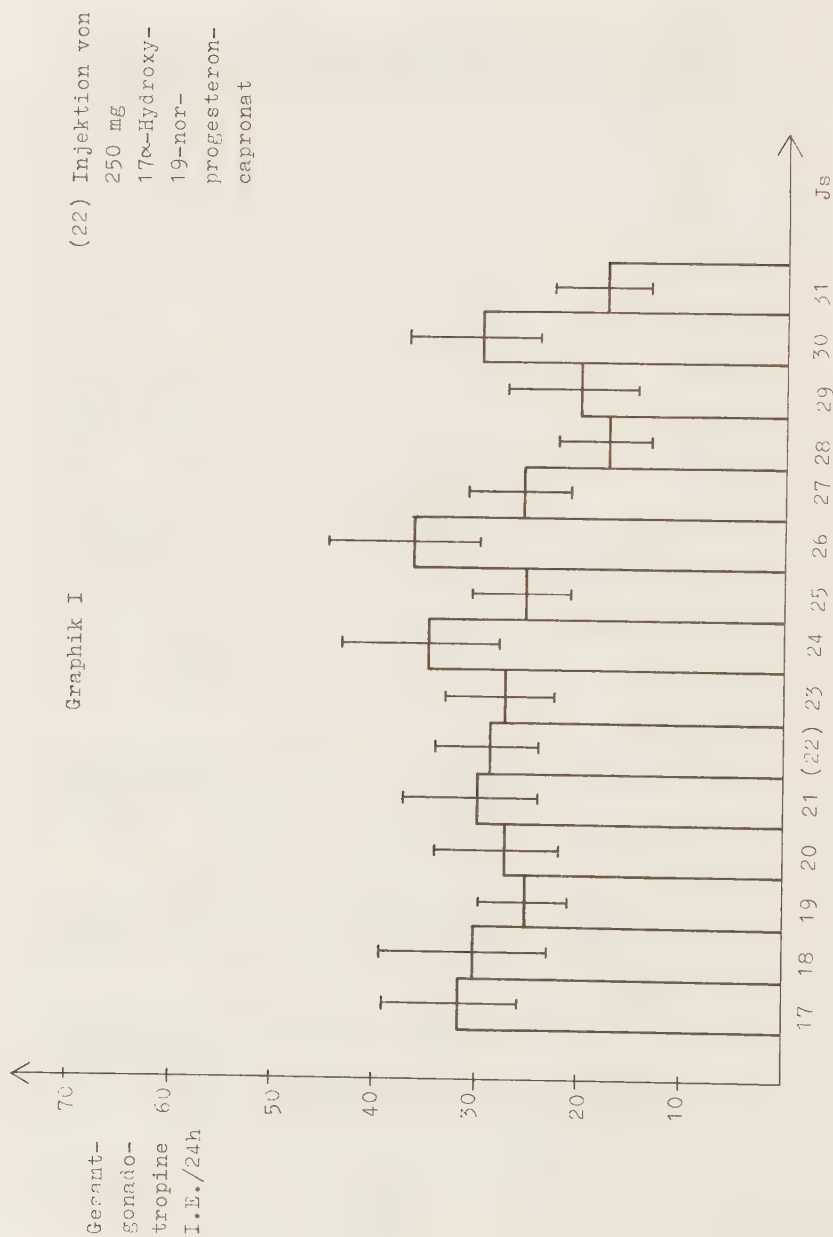


Tabelle II

Test-Nr.	Gesamtgonadotropine IE/24h	Gültigkeitskriterien				Präzision		Vertrauensgrenzen P=0,05	
		Regress. g	Parall.		λ	L=1/ λ	in IE/24h	in %	
			t ₁	Gleiche Wirkung t ₂					
Js 1	27,1523	0,0114	-1,6766	-4,1459	0,1108	9,0209	22,16-52,93	82-121	
Js 2	35,6411	0,0155	2,3345	-1,2073	0,1007	9,9223	29,12-43,45	82-122	
Js 3	39,5412	0,0218	-0,0426	-0,0817	0,1532	6,5245	30,22-51,70	77-131	
Js 4	29,7294	0,0166	2,5304	-3,0208	0,1041	9,6018	23,97-36,49	81-123	
Js 5	33,4778	0,0196	4,0867	-1,6639	0,1131	8,8372	26,61-41,81	80-125	
Js 6	28,9193	0,0235	-2,3262	-2,4218	0,1588	6,2968	21,62-38,07	75-132	
Js 7	35,6533	0,0189	-0,3031	-0,9519	0,1424	7,0187	27,71-45,66	78-128	
Js 8	24,6405	0,0184	-2,4563	-4,0835	0,1408	7,1012	18,91-31,51	77-128	
Js 9	26,5536	0,0163	-1,7053	-3,6650	0,1326	7,5394	20,79-33,44	78-126	
Js 10	37,5048	0,0178	-1,1488	-0,5454	0,1382	7,2321	29,41-47,70	79-127	
Js 11	36,2552	0,0126	5,9648	-1,1395	0,0908	11,0091	30,24-43,34	84-120	
Js 12	32,5672	0,0315	1,0533	-1,5171	0,1434	6,9713	24,23-43,18	75-133	
Js 13	28,6158	0,0251	-1,7408	-2,4154	0,1644	6,0819	21,15-38,04	74-133	
Js 14	33,8225	0,0158	-1,0002	-1,5228	0,1302	7,6784	26,84-42,38	79-125	
Js 15	34,9196	0,0134	-2,5674	-1,3358	0,1200	8,3301	28,25-42,99	81-123	

Injektion

500 mg

17 -Hydroxy-

19-nor-

progesteron-

capronat

Graphik II

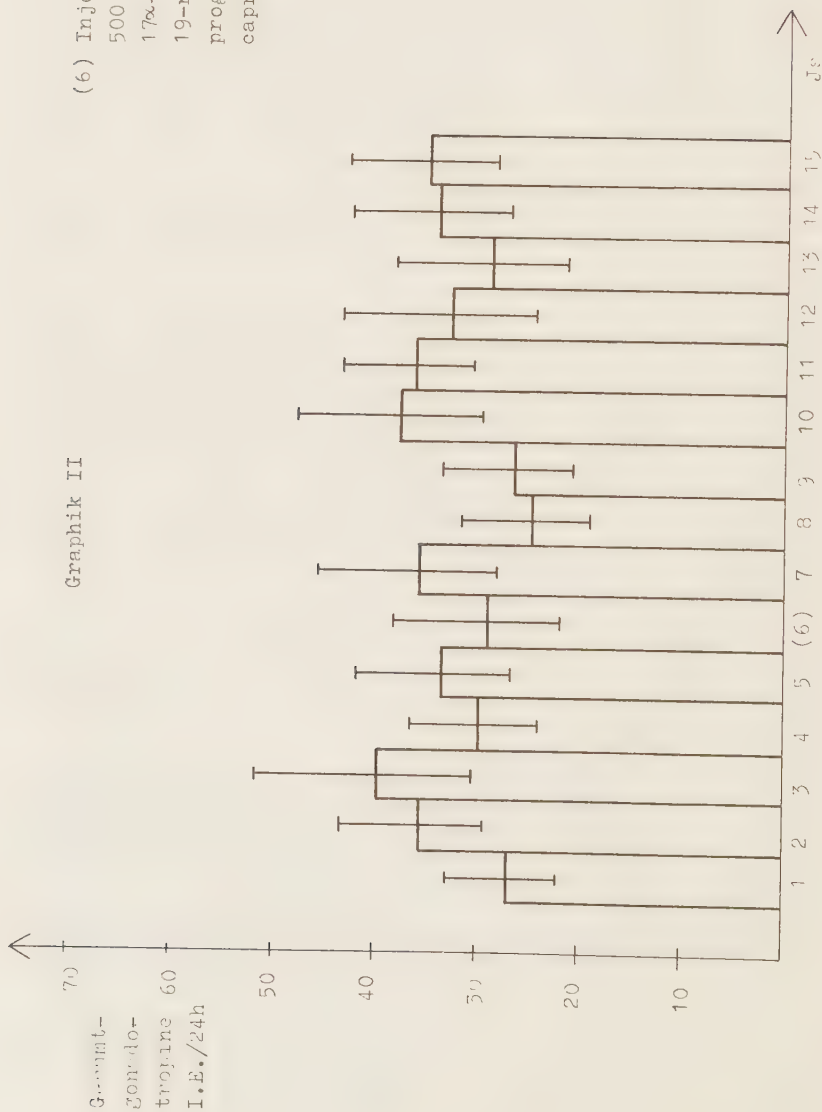


Tabelle III

Test-Nr.	Gesamtgonadotropine IE/24h	Gültigkeitskriterien			Präzision		Vertrauensgrenzen $P=0,05$	
		Regress. $\bar{g}$	Parall. t_1	Gleiche Wirkung t_2	λ	$L=1/\lambda$	in IE/24h	in %
Js 65	34,0474	0,0183	3,2452	-1,5573	0,1093	9,1425	27,29-42,21	80-124
Js 66	24,9016	0,0240	1,6567	-4,0225	0,1250	7,9951	18,98-31,91	76-128
Js 67	27,5399	0,0164	2,9556	-3,8290	0,1034	9,6693	22,17-33,78	81-123
Js 68	42,7707	0,0177	-0,7491	0,5854	0,1381	7,2409	33,63-54,52	79-128
Js 69	34,5482	0,0171	4,5267	-1,4651	0,1056	9,4641	27,92-42,52	81-123
Js 70	37,6083	0,0134	5,5385	-0,6892	0,0935	10,6839	31,22-45,22	83-120
Js 71	28,7080	0,0186	2,0145	-3,1919	0,1102	9,0730	22,81-35,66	80-124
Js 72	32,4793	0,0307	-1,6830	-1,3574	0,1816	5,5062	23,39-44,51	72-137
Js 73	27,4632	0,0149	1,2729	-4,0399	0,0987	10,1621	22,33-33,38	81-122
Js 74	33,6693	0,0217	-1,4587	-0,2559	0,1526	6,5528	29,57-50,48	77-131
Js 75	45,3908	0,0251	-0,6715	0,9229	0,1642	6,0897	34,11-60,78	75-134
Js 76	32,0403	0,0306	-1,6738	-1,4488	0,1813	5,5147	23,06-43,88	72-137
Js 77	48,7203	0,0254	2,0529	1,6382	0,1287	7,7693	37,82-63,40	78-130
Js 78	28,2670	0,0335	-1,2912	-2,1695	0,1897	5,2692	19,86-39,26	70-139
Js 79	29,5807	0,0166	-1,0417	-2,6790	0,1335	7,4893	23,23-37,28	79-126
Js 80	29,0709	0,0150	0,6006	-2,9815	0,1269	7,8796	23,10-36,22	80-125

Injektion

1000 mg

17 α -Hydroxy-

19-nor-

progesteron-

capronat

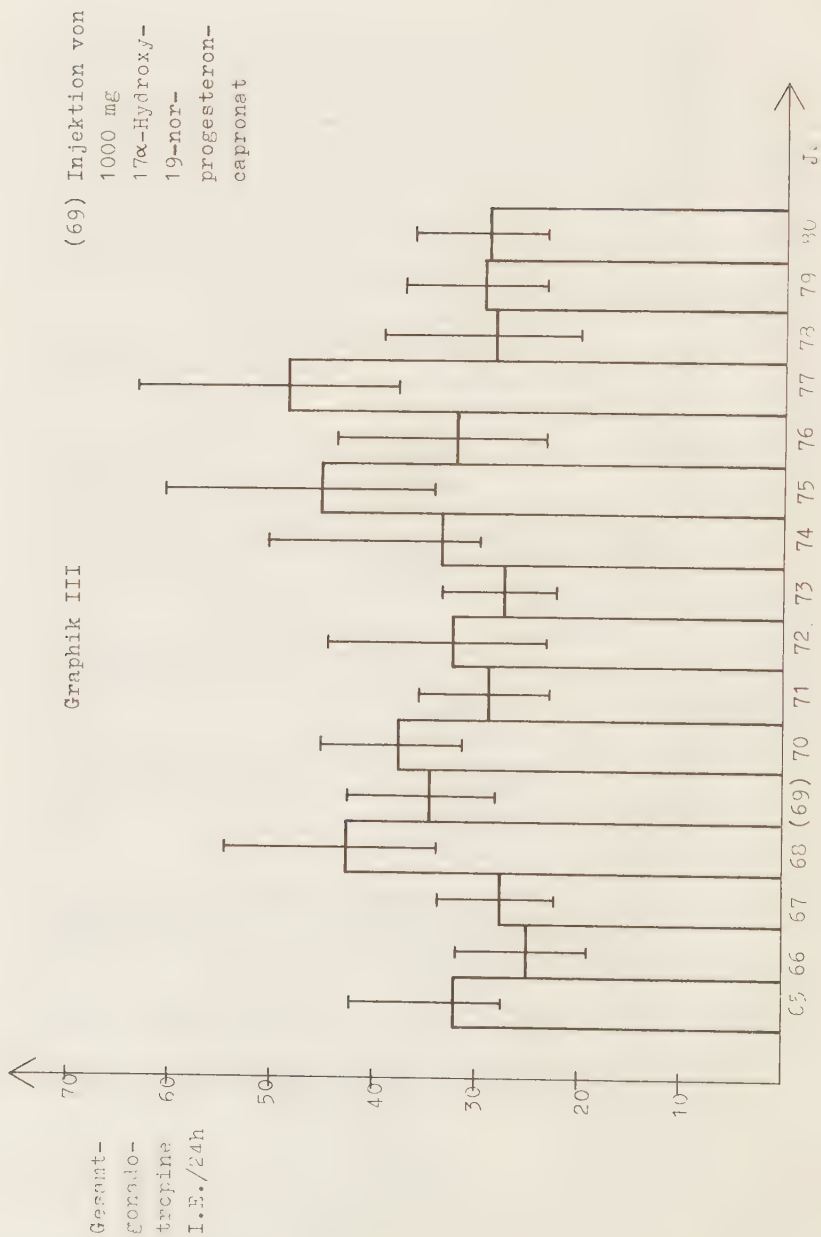


Tabelle IV

Test-Nr.	Gesamtgonadotropine IE/24h	Gültigkeitskriterien			Fäzision		Vertrauensgrenzen P=0,05	
		Regress. g	Parall. t ₁	Gleiche Wirkung t ₂	λ	L=1/λ	in IE/24h	in %
Js 32	34,4039	0,0109	5,4308	-1,8866	0,844	11,846	19,04-40,61	85-118
Js 33	24,4497	0,0188	-0,9555	-4,1118	0,1420	7,0374	18,71-31,34	77-125
Js 34	37,6165	0,0128	0,1104	-0,6132	0,1172	8,5306	30,63-46,11	82-123
Js 35	27,1331	0,0098	-0,8452	-4,4858	0,1026	9,7426	22,51-32,45	83-120
Js 36	24,8222	0,0114	-1,6013	-5,1002	0,1110	9,0062	20,20-30,15	82-122
Js 37	27,0278	0,0085	-0,6836	-4,8575	0,0997	10,4449	22,71-31,34	84-118
Js 38	29,0260	0,0152	2,2632	-3,4114	0,0996	10,0311	23,61-35,32	81-124
Js 39	30,0319	0,0277	2,4334	-2,2480	0,1343	7,4420	22,73-39,17	76-130
Js 40	51,0554	0,0175	-0,2311	2,1229	0,1377	7,2845	40,25-65,32	73-128
Js 41	27,2501	0,0127	2,5856	-4,5514	0,0894	11,1761	22,60-32,33	83-119
Js 42	20,0240	0,0238	-2,9327	-4,6344	0,1773	5,6394	14,03-27,40	70-137
Js 43	30,5553	0,0263	-1,1954	-1,8985	0,1631	5,9486	22,50-40,88	74-134
Js 44	39,4968	0,0240	-0,3047	-0,0863	0,1606	6,2233	29,70-52,33	76-133
Js 45	23,9050	0,0141	-2,3393	-4,9651	0,1230	8,1251	18,97-29,67	79-124
Js 46	32,9383	0,0188	3,0145	-1,8534	0,1109	9,0159	26,29-40,95	80-124
Js 47	24,7844	0,0120	-1,2712	-4,9927	0,1137	8,7882	20,06-30,25	81-122
Js 48	21,4717	0,0148	-2,1042	-5,8558	0,1261	7,9264	16,84-26,85	79-125
Js 49	32,3258	0,0138	3,7847	-2,3740	0,0950	10,5262	26,66-38,96	83-121

Injektion
1000 mg
17-Hydroxy-
progesteron-
17-capronat

(2) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

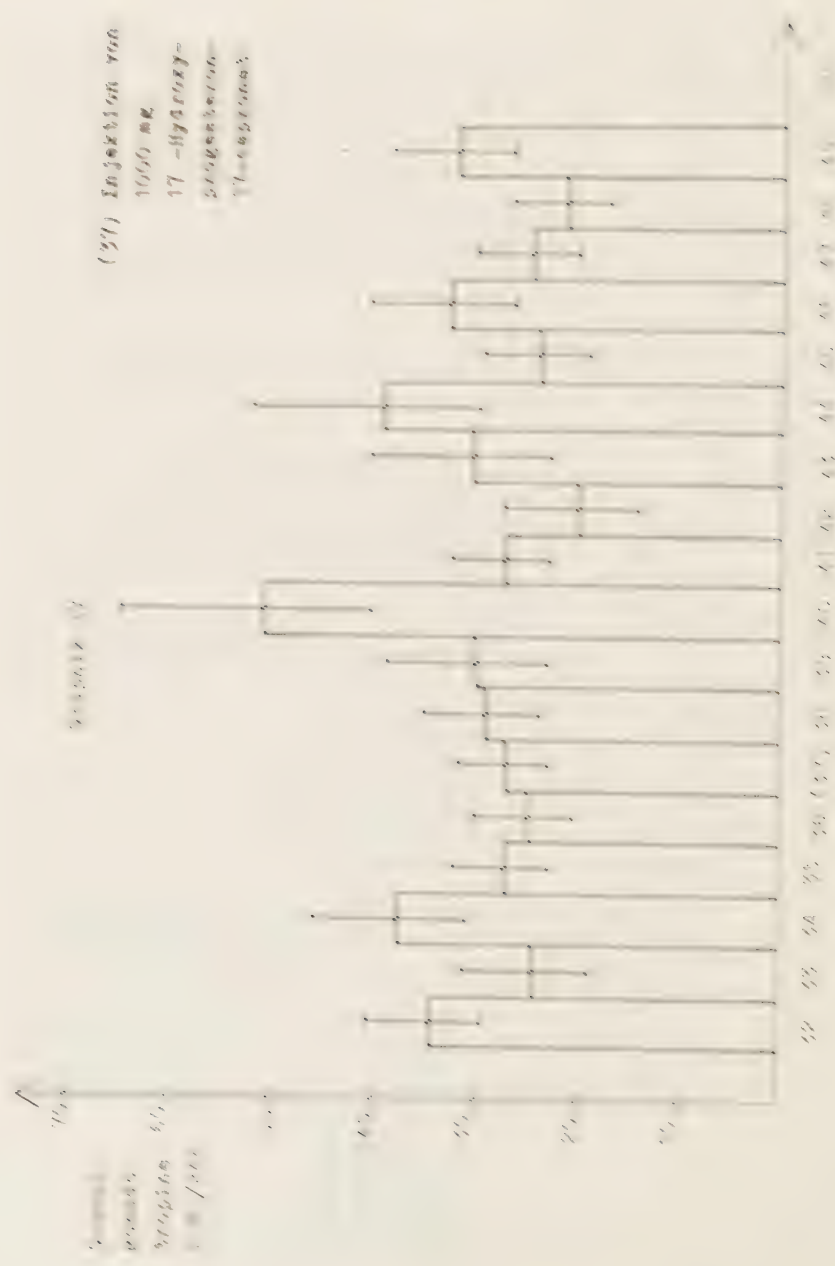
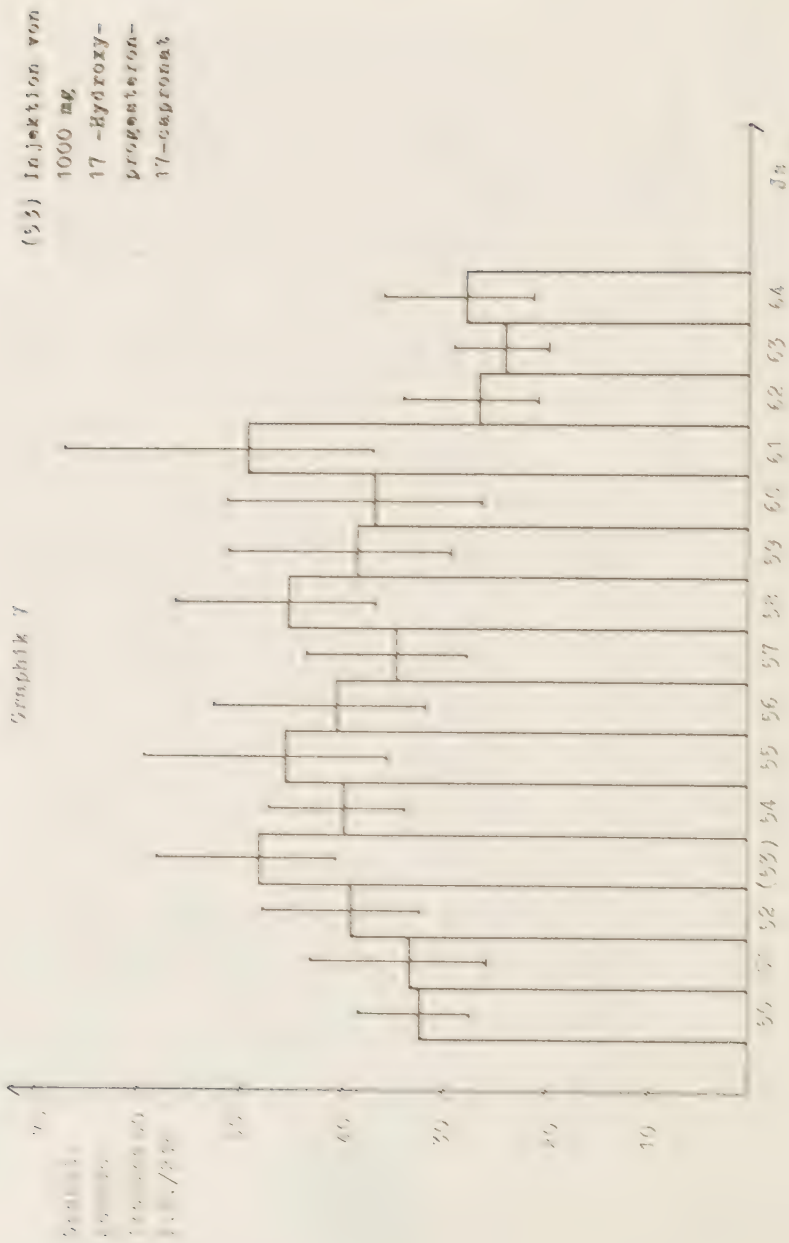


Tabelle V

Test-Nr.	Gesamtgonadotropine IE/24h	Gültigkeitskriterien			Präzision		Vertrauensgrenzen $P=0,05$	
		Regress. $\bar{g}$	Parall. t_1	Gleiche Wirkung t_2	λ	$I=1/\lambda$	in IE/24h	in %
Js 50	32,4082	0,0111	4,9396	-2,6160	0,0851	11,7399	27,28-38,31	84-118
Js 51	33,3557	0,0255	2,3890	-1,4787	0,1290	7,7475	25,66-43,04	77-129
Js 52	39,1937	0,0119	-0,5902	-0,2034	0,1132	8,8309	32,16-47,73	82-122
Js 53	48,3803	0,0102	0,7703	2,1672	0,1049	9,5295	40,33-58,25	83-121
Js 54	39,9190	0,0111	6,4033	-0,0128	0,0851	11,7430	33,73-47,23	85-118
Js 55	45,8476	0,0204	0,6313	1,1041	0,1480	6,7542	35,45-59,62	77-130
Js 56	40,8829	0,0196	-0,7794	0,1870	0,1451	6,8876	31,72-52,72	78-129
Js 57	34,7926	0,0200	2,6227	-1,2877	0,1143	8,7416	27,62-43,57	79-125
Js 58	45,5092	0,0143	1,0883	1,2456	0,1241	8,0542	36,69-56,65	81-125
Js 59	38,8014	0,0242	-0,8166	-0,2171	0,1611	6,2045	29,22-51,43	79-133
Js 60	37,0518	0,0427	-0,7129	-0,4317	0,1668	5,9924	26,40-51,64	71-139
Js 61	49,6650	0,0348	1,1144	1,5351	0,1506	6,6370	36,92-67,85	74-137
Js 62	27,0863	0,0247	0,9032	-3,3971	0,1217	8,2122	20,91-34,44	77-127
Js 63	24,2483	0,0134	0,8973	-5,6803	0,0935	10,6893	19,86-29,24	82-121
Js 64	28,2131	0,0261	1,1485	-2,8343	0,1305	7,6587	21,42-36,48	76-124

Injektion
1000 mg

17 -Hydroxy-
progesteron-
17-capronat



LITERATURVERZEICHNIS

- AKERT, K.: Das limbische System und seine funktionelle Bedeutung.
In: Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus. Hsg.von Neuweiler, W., M.Berger,
Karger, Basel und New York 1964
- ALBERT, A.: Gonadotropins
Fertil. and Steril. 10, 60 (1959)
- ALBERT, A., S.KELLY, L.SILVER and J.KOBI: Extraktion und
Reinigung der Harngonadotropine.
J. Clin. Endocr. u. Metab. 18/6, 600 (1958)
- APOSTOLAKIS, M.: Beitrag zur Labordiagnostik und zur
Klinik der menschlichen hypophysären Gonado-
tropine (griech.)
Habilitationsschrift, Athen 1962
- APOSTOLAKIS, M., J.A.LORAINÉ: Pituitary gonadotrophin levels
in plasma and in urine in normal and pathological
conditions.
In: First Int. Congr. Endocr. Periodica,
Copenhagen 1960
- APOSTOLAKIS, M., J.A.LORAINÉ: In: Unedited transcripts of the
Gonadotropin-Club Meeting, Tel Aviv 1963
- APOSTOLAKIS, M., K.D.VOIGT: Gonadotropine
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1965
- ARAI, J.: Response of hypothalamus to oestrogen in spayed
rats.
Zool. Mag. (Tokyo) 71, 333 (1963)

- ARAI, J., M. HIROI, J. MITRA and R. A. GORSKI:
Neuroendocrinology 2, 275 (1967); zit. nach MOTTA
et al., 1970
- Mc. ARTHUR, J. W.: In: Unedited transcripts of the Gonadotropin-
Club Meeting, Tel Aviv 1963
- ASCHHEIM, S. und B. ZONDEK: Hypophysenvorderlappenhormon und
Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wschr. 6, 1322 (1927)
- ASCHNER, B.: Über die Beziehung zwischen Hypophysis und
Genitale.
Arch. Gynäk. 97, 200 (1912)
- AXELROD, L. R., J. W. GOLDZIEHER: J. clin. Endocr. 20, 238 (1960)
zit. nach BREUER, 1966
- BETTENDORF, G.: Die Ovulation, Physiologie und medikamentöse
Auslösung.
Arch. Gynäk. 202, 132 (1965)
- BETTENDORF, G., APOSTOLAKIS, K. D. VOIGT: Preparation of
gonadotropin substances from human pituitaries.
In: Adv. Abstr. Fifth Int. Congr. Biochem.
Moskau 1961; Pergamon Press, Oxford, und Panstwowe
Wydawnictwo Naukowe Warschau 1961
- BETTENDORF, G., M. APOSTOLAKIS, K. D. VOIGT: Darstellung von
Gonadotropinen aus menschlichen Hypophysen.
Acta endocr. (Kbh.) 41, 1 (1962)
- BEYER, C. and C. H. SAWYER: In: Frontiers in Neuroendocrinology
p. 255 (GANONG, W. F. and L. MARTINI, eds.)
Oxford University Press, New York 1969

- BICKENBACH, W., G.DÖRING: Die neurohormonale Regulation der weiblichen Genitalfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 15, 517 (1951)
- BIDDER, T.G.: Modifikation of progesterone translokation into brain.
Endocr. 83, 1353 (1968)
- BLOBEL, R.: Die zentrale Regelung der Ovarialfunktion.
Gynäkologe 1, 100 (1969)
- BLOBEL, R.: Influence on gonadotrophins progestational agents.
Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften vol. 25 Fasc. 486,
408-418, Basel, Oktober 1970
- BOGDANOVE, E.M.: Direct gonad-pituitary feedback: An analysis of effects of intracranial estrogenic depots on gonadotrophin secretion.
Endocrinology 73 696 (1963)
- BORTH, R.: In: Unedited transcripts of the Gonadotropin-Club Meeting, Tel Aviv 1963
- BORTH, R., E.DICZFALUSY und H.D.HEINRICHS: Grundlagen der statistischen Auswertung biologischer Bestimmungen.
Arch. Gynäk. 188, 497 (1957)
- BREUER, H. und B.P.LISBOA: Untersuchungen über den Stoffwechsel von 17- α -Hydroxy-19-norprogesteron-capronat beim Menschen in vivo und von 17- α -Hydroxy-19-norprogesteron bei der Ratte in vitro.
Acta endocr. 51, 114 (1966)

- BROWN, J.B., K.FOTHERBY, J.A.LORAIN: The effect of norethisterone and its acetate on ovarian and pituitary function during menstrual cycle. J. Endocr. 25, 331 (1962)
- BUCHHOLZ, R.: Untersuchung über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormone. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19, 851 (1959)
- BUCHHOLZ, R.: Arch. Gynäk. 207, 107 (1969 a); zit.nach DAUME 1970
- BUCHHOLZ, R.: Der Anteil des Progesterons an der Steuerung der inkretorischen und generativen Ovarialfunktion. In: K.Junkmann: Handbuch der experimentellen Pharmakologie XXII/2 S.720-804 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1969 b
- BUCHHOLZ, R., L.DIBBELT, W.SCHILD: Über die Bildung des Progesterons im mensuellen Zyklus. Geburtsh. u. Frauenheilk. 14, 620 (1954)
- BUCHHOLZ, R., L.NOCKE und W.NOCKE: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 923 (1962)
- BUCHHOLZ, R., L.NOCKE, W.NOCKE: The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens and pregnandiol in woman in the postmenopause and during the menstrual cycle. Int. J. Fertil. 9, 231 (1964)

- BURGER, H.G., K.J.CATT and J.B.BROWN: Relationship between plasma luteinizing hormone and urinary estrogen excretion during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocr. 28, 1508 (1968)
- BUTT, W.R., A.C.CROOKE, F.J.CUNNINGHAM: Immunological investigations of human gonadotropins.
In: Ciba Found. Coll. on Endocr. Bd. XIV,
hsg.von Wolstenholme, G.E.W., M.P.Cameron. Churchill
London 1962
- BÜTTNER, W., R.TRAPPMANN: Der Einfluß von Progesteron auf die Ausscheidung des gonadotropen Hormons im Harn von Frauen außerhalb der Geschlechtsreife.
Arch. Gynäk. 170, 143 (1940)
- BUXTON, C.L. and W.B.ATKINSON: Hormonal factors involved in the regulation of basal body temperature during the menstrual cycle and pregnancy.
J. Clin. Endocr. 8, 544 (1948)
- DAUME, E.: Die Ovulationsauslösung mit HMG und HCG und tierischem hypophysärem Gonadotropin bei anovulatorischen Funktionszuständen der Frau.
Habilitationsschrift Marburg 1970
- DAVIDSON, J.M. and C.H.SAWYER: Effects of localized intracerebral implantation of oestrogen on reproductive function in the female rabbit.
Acta endocr. (Kbh.) 37, 385 (1961)
- DAVIDSON, J.M. and C.H.SAWYER: Evidence for an hypothalamic focus inhibition of gonadotropin by androgen in the male.
Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 107, 4 (1961)

- DAVIS, M.E. und G.L. WIED: J. Clin. Endocr. Springfield
15, 923 (1955) zit. nach KAISER 1960
- DICZFALUSY, E.: Mode of action of contraceptive drugs.
Amer. J. Obstet and Gynec. 100, 136 (1968)
- DICZFALUSY, E., H.D. HEINRICHS: Gonadotropine und ihre
Bestimmung.
Arch. Gynäk. 187, 556 (1956)
- DÖCKE, F., G. DÖRNER: J. Endocr. 33, 491 (1965)
zit. nach DAUME 1970
- v. EICKSTEDT, K.W., A. HASSELBLATT: Über die Wirkungsbeein-
flussung gonadotroper Hormone durch unspezi-
fische Substanzen.
5. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokr. Freiburg (Brsg)
1957
- ELY, C.A., B.-L. CHEN: Anat. Rec. 160, 469 (1968)
zit. nach DAUME 1970
- ESHKOL, A., B. LUNENFELD: Purification and separation of
follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing
hormone (LH) from human menopausal gonadotrophin
(HMG).
Acta endocr. (Kbh.) 54, 91 (1967)
- EVANS, H.M., M.E. SIMPSON, R.I. PENCHARZ: Gonadotropic effect
in hypophysectomized female rats of implants of
pituitaries from castrated males.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N.Y.) 32, 1048
(1935)

- FAIMAN, C. and R.J. RYAN: Serum follicle-stimulating hormone concentrations during the menstrual cycle as determined by radioimmuno-assay.
J. Clin. Endocr. 27, 1711 (1967)
- FELDMAN, E.B. and A.C. CARTER: J. Clin. Endocr. 20, 842 (1960)
zit. nach MELVIN et al. 1962
- FINNEY, D.J.: Statistical methods in biological assays.
London, Ch. Griffin 1952
- FLERKO, B.: Le rôle des structures hypothalamiques dans l'action inhibitrice de la folliculine sur la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante.
Arch. Anat. micr. Morph. exp. 46, 159 (1957)
- FLERKO, B.: Control of gonadotropin secretion in the female.
In: Neuroendocrinology vol I p. 613
Ed. by L. Martini and W.F. Ganong New York und London, Academic Press 1966
- FLERKO, B. and V. BARDOS: Luteinisation induced in "Constant oestrus rats" by lowering oestrogen production.
Acta endocr. (Kbh.) 37, 418 (1961)
- FLERKO, B. und G. ILLEI: Zur Frage der Spezifität des Einflusses von Sexualsteroiden auf hypothalamische Nervenstrukturen.
Endokrinologie 35, 123 (1957)
- FLERKO, B., J. SZENTAGOTHAÏ: Oestrogen sensitive nervous structures in the hypothalamus.
Acta endocr. (Kbh.) 26, 121 (1957)
- FUXE, K. and T. HÖKFELT: In: Frontiers in Neuroendocrinology p. 47 (W.F. Ganong and L. Martini, eds.)
Oxford University Press New York 1969
zit. nach MOTTA et al. 1970

- GADDUM, J.H.: Simplified mathematics for bioassays.
J. Pharm. Pharmacol. 6, 375 (1953)
- GOLDZIEHER, J.W.: J. Clin. Endocr. 17, 323 (1957)
zit. nach MOTTA et al, 1970
- GROESCHEL, U., C.H.LI: On the carbohydrate moiety of ovine
and human pituitary gonadotropins.
Biochem. biophys. Acta (amst.) 37, 375 (1965)
- GYERMEK, L.: Pregnanolone: A highly potent, naturally
occurring hypnotic-anesthetic agent (32276)
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 125, 1058 (1967)
- HALASZ, B., L.PUPP, S.UHLARIK: Hypophysiotrophic area in
the hypothalamus.
J. Endocr. 25, 147 (1962)
- HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. S. 118 (1971)
- HILLIARD, J.D., R.PENARDI, C.H.SAWYER: A functional role for
20 α -hydroxypregn-4en-3-one in the rabbit.
Endocrinology 80, 901 (1967)
- HOHLWEG, W. und E.DAUME: Über die Wirkung intracerebral
verabreichten Dienoestroidiacetats bei Ratten.
Endokrinologie 38, 46 (1959)
- HOHLWEG, W. und K.JUNKMANN: Die hormonal-nervöse Regulierung
der Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 11, 321 (1932)
- ISRAEL, S.L. and O.SCHNELLER: The thermogenetic property
of progesterone.
Fertil. and Steril. 1, 53 (1950)

- JOHNSON, S.G.: A clinical routine-method for the quantitative determination of gonadotropins in 24-hour urine samples.
Acta endocr. (Kbh.) 28, 69 (1958)
- JOHNSON, S.G., C.HAMBURGER: Untersuchungen über Harngonadotropine.
Acta endocr. 32, 497 (1959)
- JUNKMANN, K.: Arch. exper. Path. Pharmak. 223, 244 (1954)
zit. nach MOTTA et al. 1970
- JUNKMANN, K.: Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene.
Dtsch. med. Wschr. 88, 629 (1963)
- JÜRGENSEN, O., H.D.TAUBERT: Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Depotgestagens 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron-Kapronat bei Frauen in der Eumenorrhoe.
Klin. Wschr. 47, 163 (1969)
- KAISER, R.: Klinische Erfahrungen mit Norprogesteronderivaten.
Zentralblatt für Gynäkol. 82, 52 (1960)
- KAISER, R., E.DAUME: Über eine einheitliche Nomenklatur für das Klimakterium und seine Begleitsymptome.
Geburtsh. und Frauenheilk. 25, 10 (1965)
- KANEMATSU, S. and C.H.SAWYER: Effects of hypothalamic estrogen implants on pituitary LH and prolactin in rabbits.
Amer. J. Physiol. 205, 1073 (1963)
- KELLER, P.J.: The effect of some progestins on pituitary gonadotrophinexcretion patterns in women.
Bulletin der Schweizerischen Akademie der Wissenschaften vol 25 Fasc. 486, S. 379-385
Basel 1970

- KOMISARUK, B.R., Mc.DONALD, P.G., D.I. WHITMAYER and C.H. SAWYER:
Exp. Neurol. 19, 494 (1967)
zit. nach MOTTA et al. 1970
- KUPPERMAN, H.S., J.A. EPSTEIN, M.H.G. BLATT, A. STONE:
Induction of ovulation in the human: Therapeutic
and diagnostic importance.
Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 301 (1958)
- LABHART: Klinik der Inneren Sekretion.
Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1957
- LANGECKER, H.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
225, 309 (1955) zit. nach BREUER und LISBOA 1966
- LARON, Z., G. RUMNEY, L. RAT and N. NAJI: Effects of 17α -hydroxy
- 6α -methylprogesterone acetate (Depo-Provera) on
urinary gonadotrophins and oestrogens in man.
Acta endocr. (Kbh.) 44, 75 (1963)
- LEVIN, L. and H.H. TYNDALE: The quantitative assay of follicle
stimulating substances.
Endocrinology 21, 619 (1937)
- LINDNER, A.: Planen und Auswerten von Versuchen.
Birkhäuser-Verlag Basel 1959
- LISK, R.D.: In: Neuroendocrinology vol II p. 197 (Ed. by
L. Martini and W.F. Ganong) Academic Press
New York 1967, zit. nach MOTTA et al. 1970
- LORAIN, J.A., J.B. BROWN: A method for the quantitative
determination of gonadotrophin in the urine of
nonpregnant human subjects.
J. Endocr. 18, 77 (1959)

- LOUWERENS, B., L.G.HUIS in't VELD and P.A.F. van der SPEK:
The influence of 17 -Methyl-19-Nortestosterone
(MNT) on the excretion of hypophyseal gonadotro-
phins in males with hypogonadism and in males
castrates.
Acta endocr. 30, 551 (1959)
- LUNENFELD, B., A.ESHKOL, V.INSLER, KRAIEM+ZAKI:
Advances Metab. Dis. 3, 153 (1968) zit. nach
DAUME 1970
- MARTINI, L., F.FRASCHINI and M.MOTTA: Neutral control of
anterior pituitary functions.
Recent Progr. in Hormone Res. 24, 439 (1968)
- MARTINI, L., P.PIVA and M.MOTTA: In: Ovo-Implantation,
Human Gonadotropins and Prolactin
(P.O. Hubinout, ed.) p. 170, S.Karger Basel 1970
- MARTINEZ-MANANTOU, J.: Chlormadinone acetate continuous in
contraception - The early days and recent ex-
perience. In: Chlormadinone acetate, hsg von
G.A.Christie, M. Moore-Robinson
Excerpta Medica, Amsterdam 1968
- MAY, R.: Zur Frage einer Masculinisierung des Fetus durch
Hydroxy-Nor-Progesteron-Capronat.
Arzneimittel-Forschung 17, 439 (1967)
- MAZZA, U., A.CRAVARIO, L.FIORINA, V.PRATO: Rapporti tra
porfiria e gravidanza.
Minerva med. 55, 3967 (1964) zit. nach HALLER
1971
- MELVIN, L.T.: Effect of synthetic progestins on pituitary
gonadotrophin excretion.
J. Clin. Endocr. 24, 803 (1964)

- MELVIN, L.T., M.D. and F. RILIBANOFF: laboratory and clinical effects of small dosages of nortestosterone.
Amer. J. Obstet. Gynäk. 34, 1470 (1962)
- MELVIN, L.T.: Effect of synthetic progestins on pituitary gonadotrophin excretion.
J. Clin. Endocr. 24, 803 (1964)
- MEYERSON, J., BENGT: Relationship between the anesthetic and gestagenic action and estrus behavior-inducing activity of different progestins.
Endocr. 81, 369 (1967)
- MIDDLEY, A.R. jr. and R.S. JAFFE: Regulation of human gonadotropins: IV. Correlation of serum concentrations of follicle stimulating and luteinizing hormones during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocr. 28, 1699 (1968)
- MOTTA, M., F. FRASCHINI, G. GIULIANI and L. MARTINI: The central nervous system, estrogen and puberty.
Endocrinology 33, 1101 (1968)
- MOTTA, M., P. FIVA and L. MARTINI: Effects of progesterone on the central nervous system.
Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften, vol. 24 Fasc. 2-3 S. 408-18
Basel, Oktober 1970
- NEUMANN, P., M. KRAMER und G. RASPE: Das endokrinologische Wirkungsspektrum von 19-Nor-17 β -Hydroxy-Progesteron-Capronat (Gestinoron Capronat)
Arzneimittel-Forschung 18, 10:1289 (1968)
- NEVINNY-STICKEL, J.: S. Symp. d. Dt. Ges. f. Endokrinologie
Springer, Berlin 1962

- NIKOWITCH - WINER: Induction of ovulation in rats by direct intrapituitary infusion of median eminence extracts. *Endocrinology* 70, 350 (1962)
- NOCKE, W. und G. LEYENDECKER: Die endokrinen Funktionen von Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Ovar während der Prae- und Postmenopause. *Gynäkologe* 2, 113 (1970)
- ODELL, W.D. and R.S. SWERDLOFF: Progesterone-induced luteinizing and follicle-stimulating hormone surge in postmenopausal woman: A simulated ovulatory peak. *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.* 61, 529-36 (1968)
- PAULSEN, C.A.: Progesterone metabolism: Special reference to estrogenic pathways. *Metabolism* 14, 313 (1965)
- PLOTZ, E.J.: *Med. Mitt. Schering* 20, 4:114 (1959)
- RAISINGHANI, K.H., R.I. DORFMAN, E. FORCHIELLI, L. GYERMEK and G. GENTHER: Uptake of intravenously administered progesterone, pregnandione and pregnanolone by the rat brain. *Acta endocr. (Kbh.)* 57, 395 (1968)
- RAMIREZ, V.D. and C.H. SAWYER: Changes in hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LH-RF) in the female rat during puberty. *Endocr.* 78, 959 (1966)
- RAUSCHER, H.: 6. Symp. d. Dt. Ges. f. Endocrinologie Kiel Berlin 87 (1960) zit. nach KAISER 1960

- RIGAS,D.E., A.PAULSEN, C.G.HELLER: Purification of gonadotropins derived from urine and pituitary glands of human beings: Observations on their electrophoretic behaviour and biological activity.
Endocrinology 62, 738 (1958)
- ROBERG,M., G.PIAUX und C.DUFLOUX: Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. franç 11, 328 (1959) zit. nach BREUER u. LISBOA, 1966
- ROSE,S. and J.F.NELSON: The direct effect of oestradiol on the pars distalis.
Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 35, 605 (1957)
- ROSEMBERG,E. and I.ENGEL: The influence of steroids on urinary gonadotropin excretion in a postmenopausal woman.
J. Clin. Endocr. 20, 1576 (1960)
- ROTCHILD,I. and A.C.BARNES: The effect of dosage, and of estrogen, androgen, or salicylate administration on the degree of body temperature elevation induced by progesterone.
Endocrinology 50, 485 (1952)
- RUNNEBAUM,B., J.ZANDER: Progesterone in the human peripheral blood in the praeovulatory period of the menstrual cycle.
Acta endocr. (Kbh.) 55, 91 (1967)
- SAWYER,C.H.: Effect of hypothalamic and hypophyseal estrogen implants on pituitary and plasma LH in ovariectomized rabbits.
Endocrinology 75, 579 (1964)

SAWYER, C.H. and M.KAWAKAMI: Characteristics of behavioral and electroencephalographic after-reactions to copulation and vaginal stimulation in the female rabbit.

Endocrinology 65, 622 (1959)

SCHMIDT - ELMENDORFF, H.: Der Einfluß von 15 mg Lynestrol auf die FSH-LH und Gesamtgonadotropinausscheidung im Harn während des menstruellen Zyklus.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 26, 327 (1966)

SCHNEIDER, W. und K.VOIGT: Zur Wirkung des Depotgestagens 17 α -Hydroxy-19-norprogesteron capronat (SH 582)

Geburtsh. u. Frauenheilk. 28/2, 152 (1968)

SEGALOFF, A.: In: Human pituitary gonadotropins

Albert, A. (ed) Thomas, Springfield (III.) p.48 1961

SEIKI, K., M.HIGASHIDA, Y.IMANISHI, M.MIYAMOTO, T.KITAGAWA

and M.KOTANI: Radioactivity in the rat hypothalamus and pituitary after injection of labelled progesterone.

Endocr. 41, 109 (1968)

SEIKI, K., M.MIYAMOTO, A.YAMASHITA and M.KOTANI: Further studies on the uptake of labelled progesterone by the hypothalamus and pituitary of rats.

J. Endocr. 43, 129 (1969)

STAEMMLER, H.-J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie.

Thieme Verlag Stuttgart, 2.Aufl. S. 109 (1969)

STAMM, O., B.CAVENG, J.GERARD und M.KELLER: Ovulationsauslösung mittels Retrosteroid Ro 4-8347.

Zeitschrift für Geburtsh. u. Gynäk. 169, 3, 225 (1969)

- SUCHOWSKY, G.K., G.BALDRATTI: Zur Frage des Mechanismus der Ovulationshemmung und vergleichende Untersuchungen der chemischen Struktur und biologischen Wirkung einiger Steroide.
Beitr. zur Fertil. und Steril., Enke Stuttgart 92 (1964)
- SUCHOWSKY, G.K. und K.JUNKMANN: A study of the virilizing effect of progestogens on the female rat fetus.
Endocrinology 68, 341 (1961)
- SWERDLOFF, R.S. and W.D.ODELL: Serum luteinizing and follicle stimulating hormone levels during sequential and nonsequential contraceptive treatment of eugonadal woman.
J. Clin. Endocr. 29, 157 (1969)
- SZENTAGOTHAI, J., B.FLERKO, MESS and B.HALASZ: Hypothalamic control of hypophyseal gonadotrophic function.
In: Hypothalamic control of the anterior pituitary.
Akademiai Kiado Budapest 1962
- TAYMOR, M.L., T.AONO and C.PHETEPPLACE: Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum during the menstrual cycle determined by radioimmunoassay.
Acta endocr. (Kbh.) 59, 298 (1968)
- UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde.
Walter de Gruyter u. Co. Berlin 1966
- VERMEULEN, A., W.R.SLAUNWHITE jr., A.A.SANDBERG:
J. Clin. Endocr. 21, 1534 (1961) zit. nach BREUER und LISBOA 1966

- VIELHAUER, E., W.DÜLLE: Gonadotropinspiegel in Blut und Urin von Frauen mit idiopathischer Leberzirrhose in der Menopause.
Acta hepato - splenol. (Stuttgart) 9, 293 (1962)
- WIED, G.L. und M.E.DAVIS: Ann. N.Y. Acad. Sc. 71, 599 (1958)
zit. nach MOTTA et al. 1970
- WIENER, M., C.I.LUPU und E.J.PLOTZ: Metabolism of 17α -Hydroxy progesterone-4- ^{14}C - 17α -caproate by homogenates of rat liver and human placenta.
Acta endocr. (Kbh.) 36, 511 (1961)
- YOSHINAGA, K., R.A.HAEKINS and J.F.STOCKER: Estrogen Secretion by the rat ovary in vivo during the estrous cycle and pregnancy.
Endocrinology 85, 103 (1969)
- ZUCKER, I.: Biphasic effects of progesterone on sexual receptivity in the female guinea pig.
J. comp. Physiol. Psychol. 65, 472 (1968)

9. Lebenslauf

Am 27. Dezember 1942 wurde ich als zweiter Sohn des Pastors Karl-Heinrich Seeschaaf und seiner Ehefrau Elfriede, geborene Schmidt, in Weimar geboren.

Die Grundschule begann ich 1949 in Orlamünde(Thüringen) und ging 1955 auf die Schule Niedersachswerfen (Südharz) über. Im Herbst 1957 wurde ich in die Theodor-Neubauer-Oberschule Gotha aufgenommen. Die Reifeprüfung legte ich am 8. März 1963 an der Jugenddorf Christophorus-Schule Elze/Han. ab, da 1958 Banteln unser neuer Wohnort geworden war.

Nach einem sechsmonatigen Praktikum in verschiedenen Eisenwerken studierte ich vom Herbst 1963 drei Semester Elektrotechnik an der Technischen Universität Braunschweig.

Im Sommersemester 1965 begann ich an der Philipps-Universität Marburg/Lahn das Studium der Medizin und schloß es im Juli 1971 mit dem Staatsexamen ab.

Nach fünfmonatiger Medizinalassistentenzeit auf der Chirurg. Abteilung des Johanniter-Krankenhauses Gronau (Leine) arbeite ich z. Z. in der II. Internen Abteilung der Weserbergland-Klinik in Höxter.

10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

Beckmann	Hort	Schermuly
Berendes	Hupe	Schiff
Betz	Jacob	Schimmasek
Blum	Kamke	Schirren
Bommer	Karlson	Schleyer
Brück	Koransky	Schmid
Buchholz	Korb	Schmitz-Moormann
Cleve	Kreutz	Seidel
Daume	Kunz	Sekeris
Dimroth	Lang	Siegert
Dölle	Linneweh	Siess
Du Mesnil de Rochemont	Lübbbers	Solcher
Exner	Lütcke	Straub
Friedrich	Mahr	Strohmeier
Gedigk	Mann	Trense
Goldenhofen	Mannheim	Vogel
Gossmann	Martini	Vogt
Haan	Mattes	Voss
Hamelmann	Neswetha	von Stosch
Hamm	Petry	Walcher
Hardewig	Pfeil	Wigandt
Hensel	Pots	Witzel
Heuser	Rodeck	Zilliken
Hildebrand	Rodenhäuser	
Hohorst	Rohen	

Herrn Prof. Dr. med. E. Daume, Marburg, danke ich für die Überlassung des Themas, für die Ratschläge und Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit, auch für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. R. Buchholz, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Marburg, danke ich für die Übernahme des Correferates.

Herrn Dr. med. Himmelmann, Institut für Medizinische und Biologische Statistik, Marburg, danke ich für die Erstellung des Computerprogramms und die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

DIFO-DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216